UNIVERSITE PARIS V — RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE NECKER — ENFANTS MALADES

Année 1975 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Didier, François, Gilles CUSIN

Né le 24 novembre 1946 à Paris 16e

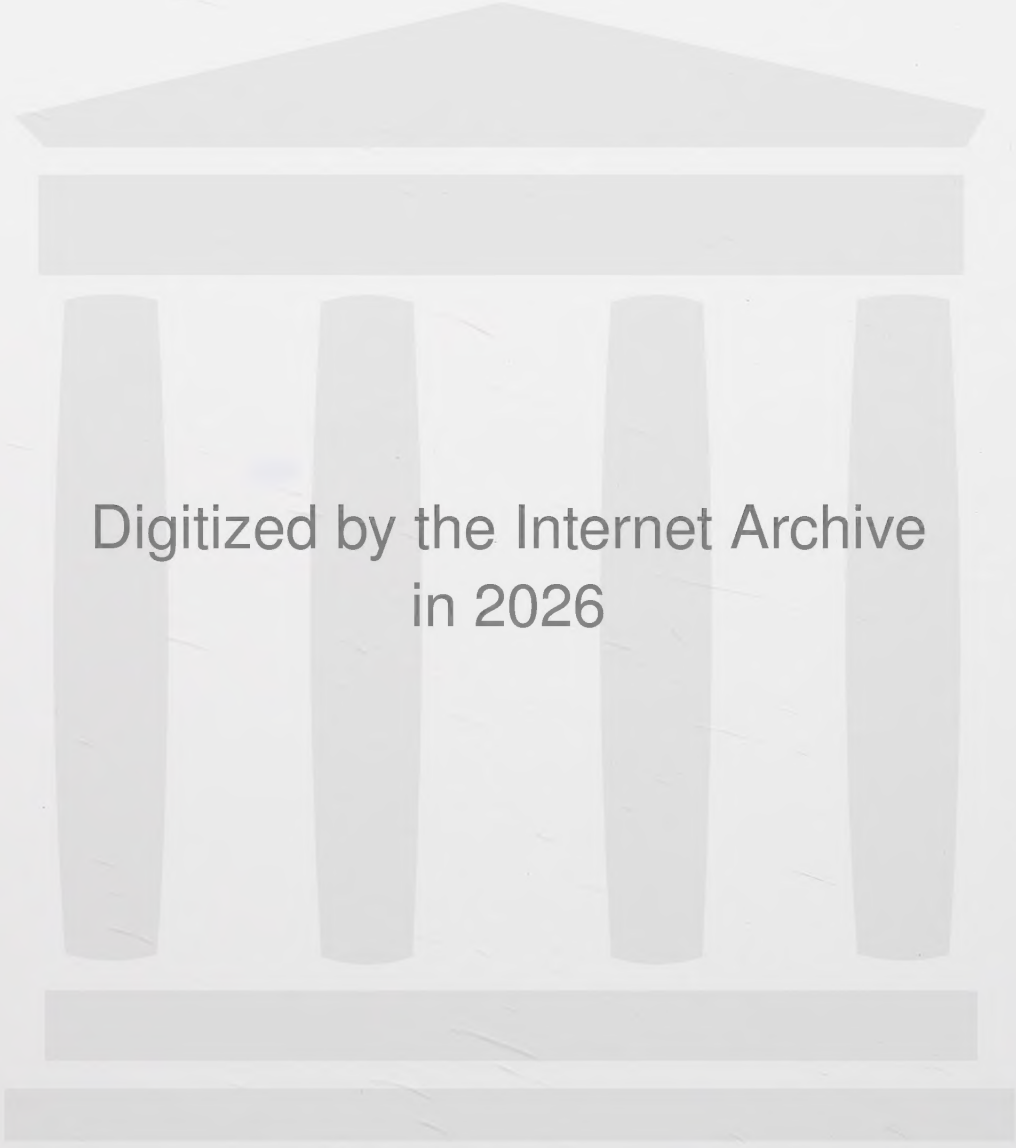
Interne des Hôpitaux psychiatriques

Présentée et soutenue publiquement le

DU SYNDROME NEUROLEPTIQUE ET DES ANTI-PARKINSONIENS

Président de Thèse : Monsieur PELICIER (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS - 6e
1975


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542727_0001

UNIVERSITE PARIS V — RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE NECKER — ENFANTS MALADES

Année 1975 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Didier, François, Gilles CUSIN

Né le 24 novembre 1946 à Paris 16e

Interne des Hôpitaux psychiatriques

Présentée et soutenue publiquement le

DU SYNDROME NEUROLEPTIQUE ET DES ANTI-PARKINSONIENS

Président de Thèse : Monsieur PELICIER (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS - 6e
1975

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma Grand Mère

A mes Parents

A mon Epouse

A mon Fils

A Notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Y. PELICIER
Professeur à la Faculté de Médecine

Qui nous a fait le grand honneur
de présider notre thèse.

A nos Juges,

Qui avec leur bienveillance
coutumière ont accepté d'être
nos juges.

A Monsieur le Docteur Agrégé P. CHANOIT

Médecin-Directeur des Services Psychiatriques
de la Mutuelle Générale de l'Education
Nationale,
Médecin-Chef des Hôpitaux psychiatriques,

En témoignage de notre profonde
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur G. ULLIAC

Médecin-Chef des Hôpitaux psychiatriques

En témoignage de notre profonde gratitude pour les conseils et l'aide qu'il nous a toujours apportés avec la plus grande bienveillance.

A Monsieur le Docteur M.H. RICHOU

Médecin-Chef des Hôpitaux psychiatriques

Qui avec sa patience habituelle,
guida nos premiers pas en Psychiatrie.

A Monsieur H U G

Pharmacien des Hôpitaux,

Qui nous a aidés dans l'accomplissement de notre travail.

A Monsieur le Docteur Agrégé R. ROBERT

Médecin chef des Hôpitaux Psychiatriques

Soyez remercié de vos
enseignements.

DU SYNDROME NEUROLEPTIQUE

ET DES ANTI-PARKINSONIENS

-:-

P L A N

I. INTRODUCTION

II. PREMIERE PARTIE : le SYNDROME NEUROLEPTIQUE

1. Historique - Quelques réflexions préliminaires
2. Conditions d'apparitions du syndrome neuroleptique
3. Etude clinique
   - Les troubles précoces et assez précoces
   - Les dyskinésies tardives et chroniques
4. Genèse biochimique du syndrome extra-pyramidal
5. Le vécu du malade. Interprétations relatives à la signification du syndrome neuroleptique
6. Syndrome neuroleptique et produits à action prolongée Problèmes spécifiques.
7. La maladie neuroleptique est-elle indispensable ?

III. DEUXIEME PARTIE : Les antiparkinsoniens.

1. Historique
2. Les principaux antiparkinsoniens de synthèse - Considérations métaboliques et pharmacologiques.
   - Effets secondaires - les toxicomanies
   - Malade et correcteur
3. Le problème de l'utilisation de la L Dopa en psychiatrie
4. Le cas de l'Amantadine
5. Quand et comment faut-il traiter les syndromes neuroleptiques ?
6. Faut-il ou non un antiparkinsonien retard ?
7. Etude sommaire de la prescription de correcteurs dans une institution.

IV. CONCLUSIONS

V. INDEX

VI. BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

Les neuroleptiques sont employés depuis 1952 dans le traitement des affections mentales. Bien vite, les premiers utilisateurs se sont rendus compte que ces psychotropes provoquaient un certain nombre de désordres dans le fonctionnement du système nerveux extra pyramidal - manifestations variées et sans cesse enrichies de nouvelles descriptions, et que l'on a regroupées sous l'appellation de "syndrome neuroleptique", véritable maladie neurologique iatrogénique.

Dans une première partie, nous étudierons l'historique, les différentes variétés syndromiques, et surtout l'évolution des idées - quant à la signification et à l'utilité de ces manifestations secondaires neurologiques.

En fait une question peut résumer plus de vingt années de travaux, de controverses et de positions théoriques parfois fort éloignées, voire antithétiques . Le syndrome neuroleptique est-il indispensable ou inévitable pour que se manifestent les actions curatives - antipsychotiques, hallucinolytiques ou sédatives - de cette catégorie de médicaments ?

Ces troubles secondaires extra-pyramidaux, souvent d'allure parkinsonoïdes, ont très rapidement entraîné une administration massive, non seulement correctrice, mais aussi prophylactique, de produits anti-parkinsoniens. Or n'y a-t-il pas actuellement surconsommation de ces agents correcteurs, souvent administrés, il faut le reconnaître, de façon quelque peu désordonnée, non codifiée ou intempestive, d'autant qu'ils ne sont pas non plus dépourvus d'effets secondaires, sont fréquemment à l'origine de toxicomanies graves, et qu'ils semblent, nous le reverrons, induire des

dyskinésies tardives chroniques irréversibles. Ainsi faut-il traiter préventivement les manifestations du syndrome neuroleptique ? Ou encore quand et comment traiter ?

D'autre part, les antiparkinsoniens classiques de synthèse n'agissent que sur certaines manifestations extrapyramidales. Sur d'autres ils semblent avoir une action nulle ou aggravante. L'introduction de l'Amantadine et surtout de la L Dopa a complétement bouleversé, et le visage et le pronostic, de la Maladie de Parkinson, agissant justement sur des symptomes jusqu'alors non réductibles. Ainsi les différents auteurs n'ont pu manquer de se poser la question de leur utilisation en psychiatrie. Nous verrons ce qu'il faut en penser après de nombreuses expérimentations dans plusieurs pays.

Ainsi les différents problèmes soulevés par l'utilisation des antiparkinsoniens constitueront la seconde partie de ce travail.

PREMIERE PARTIE

LE SYNDROME NEUROLEPTIQUE

HISTORIQUE : QUELQUES REFLEXIONS PRELIMINAIRES

Est-il utile de rappeler que la date de la synthèse 4560 RP ou chlorpromozine (Largactyl*) se situe vers 1950, que Laborit l'utilisa dans ses "cocktails lytiques" neuroplégiques, mais que Deniker le premier eut l'idée de l'utiliser seul comme "réducteur" des états maniaques et d'agitation psychotique au début de l'année 1952, et que ces essais furent bientôt suivis, la même année, au Congrès annuel de Langue Française, de la publication historique de Delay, Denikor et Harl. Dès 1953 Labhardt, principalement par sa communication au Symposium de Bâle, montra que la chlorpromozine, administrée à doses lplus élevées (300-400 mg/j au lieu de 150) et pendant plusieurs mois, n'avait pas seulement une action calmante, mais entraînait de véritables modifications structurales de psychoses chroniques. On doit aussi à cet auteur les premières descriptions d'effets secondaires principalement d'ailleurs l'hyposialie et la baisse et le pincement de la tension artérielle.

Il faut attendre 1954 (date d'apparition de la Reserpine) pour voir les premières descriptions des troubles neurologiques dues à Thiebaux, pour la chlorpromazine et surtout à Steck à propos de la Reserpine ; c'est lui, le premier, qui dans sa publication de la fin de l'année, décrit un syndrome de type extrapyramidal, assez proche de la maladie de Parkinson, et qu'il nomme Syndrome Parkinsonoïde.

Ensuite, Steck et d'autres auteurs, utilisant de hautes posologies établirent une relation entre, d'une part l'intensité de l'imprégnation, d'autre part l'amélioration des résultats thérapeutiques et enfin la multiplication des syndromes d'allure extra-

pyramidale.

De nombreuses observations confirmant cette relation, sont présentées au Colloque International sur la Chlorpromozine et les médicaments neuroleptiques, à Paris en 1955. Quant à Jean Delay, il montre que la symptomatologie due à la chlorpromazine associe l'akinésie à l'hypertonie, avec un minimum de manifestations hyperkinétiques.

Mais surtout, en cette année 1955 Fluegel, lui aussi, reconnaît la relation existant entre les états parkinsoniformes et les effets psychiques de la cure neuroleptique ; de même le Suisse Haase, dans ses premiers travaux, affirme qu'il s'agit d'une condition sine qua non. C'est ainsi qu'à cette époque le syndrome neurologique fut délibérément provoqué par des doses fortes, voire massives de neuroleptiques (Fluegel, Haase), ou par d'autres moyens, telle la méthode préconisée par Gratton qui en tentant de modifier l'équilibre androgène - oestrogène pensait favoriser l'apparition de ce syndrome.

Ainsi nombre d'auteurs non seulement provoquait ces manifestations extrapyramidales, mais pour favoriser la cure, cherchaient à ce qu'elles soient le plus intense possible.

A partir de la chlorpromazine, de nombreux dérivés furent synthétisés, la famille des phénothiazine se développa et s'enrichit de nouveaux composés. Signalons l'apparition en 1956 de la lévomepromazine ou Nozinan *, encore plus sédative, mais surtout et presque en même temps de la prochlorpemazine. Cette phénothiozine, à chaîne latérale non plus aliphatique mais piperazinée fut d'abord commercialisée comme anti-émétique (Stemetil*) très rapidement l'on s'aperçut d'effets secondaires moteurs atypiques à type de manifestations hyperkynétiques paroxystiques, de crises

dites hystériformes etc... que les premiers les auteurs lyonnais (Broussalle) puis Parisiens (Delay et coll.) rapprochèrent de certaines manifestations anormales et rares de l'encéphalite léthargique, décrites dans les travaux de Pierre Marie et Gabrielle Levy en 1927 sous le nom de syndrome excito-moteur (troubles extra-pyramidaux post encéphalitiques).

Le Stemetil fut retiré de la pharmacopée, puis ressortit un an plus tard, à usage psychiatrique, sous le nom de Tementil* ainsi la prochlorpremozine fut le premier neuroleptique incisif, désinhibiteur, aux effets psychiques "excitants" chez certains schizophrènes, permettant une levée de l'apragmatisme avec impulsivité, et manifestations extra pyramidales non parkinsonoïdes. Les chercheurs poursuivirent donc leurs travaux selon cette nouvelle perspective. Ils mirent au point plusieurs tests recherchant l'activité cataleptigène chez l'animal de nouvelles molécules, et il fut ainsi possible de découvrir des neuroleptiques plus puissants, les études pharmacologiques coïncidant avec les observations cliniques. C'est ainsi que fut lancée en 1958 la thioproperazine (Majeptil) puissante phenothiazine piperazinée, extrêmement incisive, aux manifestations secondaires riches et complexes, capable sur le plan neurologique de provoquer la gamme complète des effets secondaires selon la dose et le moment thérapeutique - syndrome akynétique simple, syndrome akinétohypertonique parkinsonoïde, syndrome hyperkinetique et dyskinétique, syndrome hyperkineto - hyper tonique, avec très souvent syndrome neuro végétatif majeur - ce qui entraîna la pratique des cures discontinues.

Les premières butyrophénones, famille clinique différente des phénothiazines, furent ainsi découvertes à cette époque, puis vint le groupe des dibenzothiazepines.

Dans le même moment Delay et Deniker (57-58) définissent le concept neuroleptique. Les neuroleptiques sont des substances qui

doivent répondre à cinq critères :

1. Création d'un état d'indifférence psychomotrice avec sédation sans sommeil

2. Action vis à vis des états d'excitation, d'agitation et d'agressivité chez l'homme et chez l'animal.

3. Action antipsychotique (psychoses aiguës et chroniques) C'est un critère purement clinique, valable uniquement chez l'homme.

4. Actions secondaires importantes dans le domaine neuro-végétatif (sympathique surtout et parasympathique) et dans le domaine neurologique (action extrapyramidale).

5. Prédominance de l'action sur les centres sous-corticaux.

Donc les effets neurologiques extrapyramidaux faisaient partie intégrante de la définition même du neuroleptique. Selon Delay et Deniker, et pour beaucoup d'auteurs, nous l'avons montré, ils pouvaient être considérés non pas comme secondaires, mais bien comme primaires, primordiaux même, indispensables et témoins de l'action antipsychotique hallucinolytique et sédative. Ainsi Lambert écrivait "La triple dépendance (relation entre l'intensité de l'imprégnation, l'amélioration des résultats thérapeutiques et la multiplication des syndromes d'allure extrapyramidale) s'est pleinement vérifiée avec la découverte de la prochlorpemazine.

C'est cependant afin de prévenir les syndromes hyperkine - hypertoniques, surtout décrits à propos de la thioproperazine, et excito-moteur, mal tolérés par les malades, par leur entourage, mais aussi par les thérapeutes à commencer par le médecin, que l'on commençat à prescrire systématiquement des antiparkinsoniens. Certains auteurs commencèrent aussi à s'interroger sur la signification non pas tant des petits signes extrapyramidaux que des manifestations plus importantes, et en vinrent à contester sérieu-

sement leur utilité. Leur prévention ou leur traitement évitaient bien des interruptions thérapeutiques intempestives. Ces mêmes auteurs pensaient que le "confort thérapeutique" était une condition indispensable à la bonne conduite de la cure, s'assurant ainsi de la coopération du malade. D'autres allèrent plus avant, niant que la symptomatologie extrapyramidale fût partie nécessaire de la définition du neuroleptique. D'autres au contraire continuaient à affirmer que la maladie neurologique créée comportait des effets favorables sur "la maladie psychiatrique antécédente et spontanée". Il n'y avait plus guère de praticiens pour provoquer délibérément de grands syndromes spectaculaires, mais beaucoup affirmaient que les manifestations extrapyramidales étaient soit indispensables, soit toujours présentes "à minima", et que la prescription d'antiparkinsoniens n'était pas sans risques, pouvant empêcher, ou neutraliser partiellement les actions anti-psychotiques des neurolyptiques ou conduire à en augmenter indûment les doses. D'autres enfin tenaient que les grandes manifestations extrapyramidales n'apparaissaient que la dose thérapeutique active étant dépassée et que l'on pénétrait dans la zone de toxicité ; ainsi les anti-parkinsoniens masquaient ces symptômes témoins, variables individuelles.

De tout ceci naquirent les controverses que l'on sait.

A la même époque, en 1958, Lambert avec Revol publia sa fameuse classification. Les neuroleptiques dits "de gauche", étaient les plus sédatifs, avec un minimum de manifestations neurologiques, plutôt de type "parkinsonoïde". Les neuroleptiques dits "de droite" étaient incisifs, anti-psychotiques majeurs, avec le maximum d'effets extra-pyramidaux.

La famille des neuroleptiques continua à s'enrichir, sans véritable novation cependant il faut signaler toutefois l'apparition dans la pharmacopée de la Fluphenazine (Chlorhydrate) dont l'administration provoquat des effets secondaires paradoxaux qui furent bien vite relevés. En effet, c'est aux doses minimes ou moyennes que les manifestations extra pyramidales de ce neuroleptique plutôt incisif sont les plus spectaculaires. A des posologies plus élevées, la symptomatologie neurologique est beaucoup plus discrète, en règle. Or ces posologies sont le plus souvent plus efficaces. Ce qui ne manqua pas d'amener les psychiatres à s'interroger, et à reconsidérer plusieurs interprétations quant à la signification du syndrome neuroleptique, en particulier les signes extrapyramidaux témoins de l'action antipsychotique optimale, ou encore témoins du passage du seuil neuroleptique de toxicité.

Parallèlement différents auteurs s'intéressaient au contenu psychologique du syndrome neuroleptique, à ses implications relationnelles, à ses rapports avec le processus psychopathologique remanié par la thérapeutique, au vécu du malade, modifié, et aux interprétations qui pouvaient en être inférées.

D'autres se penchèrent sur les problèmes analogues, psychodynamiques engendrés par la prise (ou non) des antiparkinsoniens de synthèse, en particulier la relation soigné-soignant et la problématique malade, processus morbide, neuroleptique, correcteur.

D'autre part vers 1964-1965, on commença à s'inquiéter du nombre de malades mentaux traités depuis des années à doses fortes de neuroleptiques et qui présentaient des dyskinésies post-neuroleptiques tardives ou de type permanent ; ce d'autant que les

antiparkinsoniens, semblaient aggraver ou favoriser l'apparition de ces phénomènes.

A dire vrai, la première description, ayant quelque retentissement, de ces dyskinésies chroniques parfois irréversibles remontait à 1959, par J. Sigwald et D. Bouttier (quatre observations de dystonie bucco-linguale prolongée).

Et même l'on peut remarquer que dès 1956, Henri EY et coll. constataient la permanence d'un syndrome parkinosnoïde six mois après arrêt thérapeutique.

A l'étranger, en 1957, le Danois Faurbye (avec Uhrbrandt) signalait des dyskinésies tardives, Haddenbrock, pour sa part, parlait "d'insuffisance extra pyramidale terminale".

Après Sigwald, les publications se multiplièrent (Schmidt et Jurcho, Evans, Ayd, Crane, etc...).

Ainsi, non seulement les fortes doses de neuroleptiques au long cours se trouvèrent impliquées, mais aussi les prescriptions massives et de longue durée des correcteurs, comme nous l'avons dit et le reverrons, pour leur rôle inducteur, bien que parfois, fait surprenant et paradoxal, ce soit leur suspension qui révèle la dyskinésie tardive. Donc de nouveaux auteurs s'élevèrent contre la prescription prophylactique systématique des correcteurs.

Cette importante question du syndrome neuroleptique et de son éventuelle correction se trouva encore grandement compliquée, par l'apparition de médications neuroleptiques "retards", qu'il serait d'ailleurs plus exact d'appeller "neuroleptiques à action prolongée".

Vers 1961 eurent lieu les premiers essais de l'oenanthate de

de fluphenezine sur l'animal. Ces recherches avaient pour base, d'une part le désir d'alléger l'astreinte des prises médicamenteuses pluri-quotidiennes, d'autre part la constatation, à la suite de diverses études plus ou moins empiriques, plus ou moins statistiques, qu'environ 20% des malades hospitalisés ne prenaient pas intégralement la prescription, et encore bien plus, une fois sortis, la diminution de l'angoisse et des symptômes gênants les y décident, et la sensation de "mieux être" suivant l'interruption thérapeutique les confortant dans cette décision, avant la presque inéluctable rechute dans les semaines ou mois suivants.

Donc l'expérimentation de l'oenantate de fluphenozine commença en 1963 en Amérique du Nord jusque vers 1964-1965, puis en Europe. Bientôt cette forme, ayant une durée moyenne d'activité de deux semaines fut commercialisée.

Suivirent les essais en 67-68 du décanonte de fluphenozine, puis des éthers de la pipothiuzine, puis d'autres produits, nous le reverrons.

Leur administration fut rapidement de plus en plus large. Ils modifièrent non seulement le "rythme thérapeutique", mais aussi profondément la prise en charge au long cours : intitutionnelle ou ambulatoire du psychotique, la relation Médecin-Malade, et même le syndrome neuroleptique qui s'exprima selon des modalités quelque peu différentes et originales. Le problème de l'administration, préventive ou curative, de correcteurs antiparkinsoniens se trouva donc s'il en était besoin réactualisé.

D'autre part, durant la fin des années 60 et le début des années 70, un certain nombre d'auteurs à travers le monde, tentèrent soit à partir de séries statistiques propres, soit en travaillant sur des cas publiés dans la littérature mondiale, de

clarifier les idées quant à l'existence et à l'utilité du syndrome neuroleptique, et surtout de mettre en évidence des corrélations quelles qu'elles fussent entre son apparition et l'amélioration du malade, ou l'effet antipsychotique du médicament.

Ces études commencèrent enfin, quoique parfois méconnues, à permettre de fournir des réponses plus précises et à établir des opinions plus assises et plus solidement argumentées à cette importante question, aux répercussions en théorique et en pratique.

De même, certains auteurs étudièrent statistiquement, sur de grandes séries les effets des produits anti-parkinsoniens et essayèrent de dégager leur utilité, leurs dangers, et de normaliser un peu les conditions de leur emploi.

En même temps, l'individualisation par les cliniciens des diverses phases syndromiques, regroupées dans le grand Syndrome Neuroleptique, se poursuivit. On affina la séméiologie neurologique avec parfois des descriptions d'une minutie d'entomologiste ou de botaniste, et l'on remarquat la correspondance de chaque phase à un état psychique particulier.

Il convient de noter que l'apparition de molécules nouvelles ayant incontestablement une action antipsychotique à dose suffisante, tel le pimoside ou le Sulpiride, et ne provoquant pas ou peu de manifestations extrapyramidales contribua à faire progresser l'idée que l'action neurologique n'était peut être pas indispensable et contenue dans l'action neuroleptique

Enfin l'introduction, d'une part de la L-Dopa, à la suite d'une découverte rationnelle à la suite de travaux théoriques et expérimentaux, d'autre part de l'Amantadine, à la suite d'une

découverte clinique purement fortuite, bouleversèrent la séméiologie et la marche de la maladie de Parkinson, étant actif notamment sur l'akinésie jusqu'alors rebelle aux antiparkisoniens de synthèse. En serait-il de même dans les syndromes extra -pyramidaux iatrogènes ? Après plusieurs travaux aux résultats divergents qui laissèrent d'abord quelque espoir, la majorité des expérimentateurs fut très rapidement d'accord, et l'est encore aujourd'hui. Ces deux produits sont à proscrire formellement en raison d'une part des dyskinésies qu'ils induisent, d'autre part et surtout de l'exacerbation de la symptomatologie psychiatrique qu'ils favorisent.

Si point n'est besoin de rappeler la révolution thérapeutique suscitée par les neuroleptiques, au terme de ce bref rappel historique, il importe de souligner quelques considérations .
D'abord "l'usage de substances psychotropes entraîne une série de phénomènes somatiques et psychiques dont seuls sont souhaités et recherchés ceux qui modifient dans un sens favorable le trouble mental à traiter. Les autres sont perçus par le malade et analysés par le médecin comme des effets secondaires, indésirables et désagréables" (M. Pelicier)

Les idées quant à cette maladie iatrogénique ont fortement évolué. Nécessaire par définition dans les années 50, donc recherchée et provoquée, l'on pense maintenant que ses effets spectaculaires sont indésirables, et même selon certains qu'elle n'entre pas dans le concept neuroleptique, ou lui est contingente. Le traitement préventif, ou curatif par les corellaires ne fait donc pas l'unanimité, il a ses partisans et ses contempteurs, et est envisagé différemment selon que la cure est pratiquée à l'hôpital ou en ambulatoire, avec produits "retard" ou non.

En tous cas, cette symptomatologie neurologique a ouvert des perspectives pathogéniques et physiopathologiques passionnantes.

Grand a été (et est) son intérêt pour son rôle dans la progression de domaines aussi importants que la neurochimie, la neurophysiologie, la psychophysiologie. Les Travaux résultant de l'apparition de cette maladie iatrogénique, et partant en grande partie sur le mode d'action des neuroleptiques - mode d'action encore bien mal précisé - ont permis de faire d'importants progrès dans la compréhension de la pathogénie des syndromes Parkinsoniens en général. Ils ont beaucoup contribué à une vision nouvelle sur le système extrapyramidal, avec les rapports entre le Parkinsonnisme et la chorée, et l'état d'équilibre indispensable entre les différentes "balances "biochimiques au niveau des noyaux sous corticaux.
Leur apport est considérable quant à l'interprétation du rôle des amines cérébrales dans les mécanismes neuropathologiques, voire psychopathologique et psychopharmacologiques.

C'est dire l'importance, par exemple, des recherches actuelles sur les dyskinésies tardives et chroniques.

Le point d'impact des neuroleptiques principalement noyaux gris sans corticaux avec leurs afférences et efférences, l'hypotalamus, la réticulée... semble bien être une "zone carrefour" de première importance, zone carrefour diencéphalique où se rencontrent l" psychologique" et le "neurologique".

Evidemment le syndrome neuroleptique n'est pas uniquement, tant s'en faut, le fruit de composantes neuro-biologiques - les facteurs psychologiques, les réactions psychiques individuelles interviennent pour une large part, nous l'avons dit et le redirons.

Enfin notons dès maintenant, et ceci n'est peut-être pas indépendant de la remarque précédente, le paradoxe suivant : les neuroleptiques eux-mêmes sont capables de corriger la plupart

des troubles qu'ils peuvent provoquer : les sédatifs, les troubles excitomoteurs ou hyperkinéto - hypertoniques induits par les incisifs (telle l'action de l'alimenzine, de la levomepromazine...) les incisifs sont parfois les seuls agents efficaces dans certaines dyskinésies subaiguës ou chroniques rebelles, y compris la thioproperazine, de redoutable réputation : C'est dire que tout est loin d'être clair !

Pour terminer, signalons que nous n'étudierons pas les manifestations secondaires à la lithothérapie. Les effets, curatifs et préventifs surtout, des sels de lithium dans la psychose maniaco dépressive, les dépressions endogènes récurrentes (à un degré moindre) ont été découverts par l'Australien Cade, en 1949, mais l'usage en a été bien codifié seulement depuis une dizaine d'années par le Danois Schou, ce qui permet d'éviter les risques d'intoxication grave. L'habitude de prescrire le lithium s'est développée et continue heureusement à se généraliser parmi les psychiatres. Les indications en ont même été étendues aux dysthymies plus ou moins cycliques au cours des psychoses, à certaines dipsomanies... etc... De grandes incertitudes demeurent quant au rôle de ce métal alcalin, sa pharmacodynamie, les mécanismes de son action. De multiples études sont en cours pour tenter de situer ce psychatrope original. Il convient de noter que très récemment des chercheurs, des pharmacologues ont émis l'hypothèse et ceci nous ramène à notre sujet, que le lithium aurait en fait une authentique action neuroleptique ; cette hypothèse se fonde sur un certain nombre de données expérimentales et théoriques, en particulier l'effet anti-maniaque vrai et rapidement curatif de l'accès expansif, avec une dose adéquate. Ainsi un certain nombre de troubles secondaires neurologiques seraient (c'est une hypothèse, répétons-le) à mettre au compte de l'action neuroleptique du métal, en particulier les paresthésies, le tremblement surtout qui pourrait être rapporté à l'atteinte du système extrapyramidal,

retentissant évidemment au niveau de la boucle gamma (responsable du réflexe myatatique et contrôlant la tonicité musculaire), ce qui entraine des perturbations toniques rythmiques. Enfin, très récemment également, des auteurs ont décrit des dyskinésies plus ou moins aiguës, elles aussi rapportées au lithium, voire des tableaux parkinsonoïdes inexplicables autrement.

En guise de conclusion provisoire à ce préliminaire nous remarquerons au total, en regard de l'administration importante de neuroleptiques depuis vingt trois années, de doses parfois considérables, d'un nombre de malades traités plus grand chaque jour, la tolérance est relativement grande, et assez bonne malgré la relative fréquence des signes d'intolérance neurologique : en fait cette fréquence est essentiellement variable selon l'achèvement du tableau clinique, c'est à dire selon les critères propres à chaque clinicien pour juger du degré de gravité des manifestations extrapyramidales - compte tenu bien sûr du vécu et des dires du malade, ainsi que de son entourage.

CONDITIONS D'APPARITIONS DU SYNDROME NEUROLEPTIQUE

Il ne s'agit évidemment pas dans ce chapitre de débattre de la question de fond : les manifestations extrapyramidales sont-elles inhérentes à la fonction neuroleptique, donc sont-elles inévitables et indispensables à un bénéfice thérapeutique, ou au contraire même si elles sont inévitables, sont-elles une entrave à la bonne conduite de la cure ? Rappelons que pour beaucoup, à la suite de Delay et Deniker, elles sont toujours présentes à un degré quelconque, cliniques, ou infra-cliniques et détectables expérimentalement par exemple ; ainsi à la limite, par définition la seule et unique condition d'apparition serait la prise du neuroleptique ! D'autres auteurs sont d'un autre avis.

Non, l'objet de ce chapitre est une approche des facteurs qui favorisent l'éclosion, soit des différents syndromes bien définis, soit au moins de signes neurologiques plus isolés facilement repérables cliniquement, ou gênants. Mais avec Sigwald, rappelons cependant qu'il est exceptionnel qu'une cure neuroleptique appliquée pendant deux semaines au minimum n'entraîne pas de manifestations neurologiques qu'un examen très minutieux retrouvera.

Ce n'est pas cette quasi constance de manifestations neurologiques qui pose ici problème, mais bien la variété de leurs expressions, de leurs regroupements syndromiques, de leur intensité symptomatique, variabilité à la fois selon les individus, selon les produits mais aussi dans le temps pour un même malade. Nombreux sont les paramètres étudiés par de multiples auteurs, et presque innombrables sont les travaux sur ce sujet. Bien des inconnues subsistent.

Ici encore il convient d'étudier d'une part les conditions d'apparitions des troubles précoces ou relativement précoces, et d'autre part les causes possibles des troubles tardifs ou chroniques, ainsi que les conditions de cette chronicisation.

Conditions d'apparitions des effets secondaires précoces.

Donc les paramètres sont nombreux, qui conditionnent ces manifestations, et surtout leurs expressivité variable et variée. Il ne saurait être question à ce jour d'en dresser la liste exhaustive. Notre étude sera cependant la plus complète possible.

Grosso modo les paramètres se répartissent en deux groupes : ceux qui se rapportent au médicament, et ceux qui tiennent au sujet receveur. Les modalités d'administration étant le lien entre les deux.

Incidence du médicament :

"La composante neurologique de la maladie thérapeutique est plus ou moins évolutive selon les neuroleptiques" (Lambert 1973). Il faut ajouter que la nature de cette composante, ses manifestations, dépendent étroitement de la nature du produit.

Les neuroleptiques sédatifs de gauche dans la classification de Lambert et Revol provoquent plus volontiers un parkinsonnisme akinétique proche des syndromes Parkinsonniens classiques (akinésie, tremblements, rigidité, etc...) toujours reversible.

Les incisifs de droite entraînent beaucoup plus souvent des manifestations extra-pyramidales intenses : dyskinésies aiguës, crises excitomotrices, crises hyperkineto-hypertoniques (impatiences,

akathisie, tasikinesie, stéréotypies) crises oculogyres,
...)

Evidemment le neuroleptique influe aussi sur la rapidité d'installation des troubles : ceci découle de l'observation précédente. Par exemple ce sont surtout les phénothiazines piperazinées (et fluorées), et les butyrophénones qui entraînent des accidents aigus précoces, mais aussi des manifestations dyskinesiques hypertoniques plus tardives, des crises oculogyres de survenues variables. Plus le produit est incisif, plus grand serait le retentissement : une étude statistique a révélé que la fréquence des crises excito-motrices est quatre fois plus élevée avec la thioproperazine qu'avec la prochlorperazine(à doses équivalentes et sous correcteurs : elle passe de 9% à 40%).

Quant à des produits comme le Pimoside ou surtout le Sulpiride, jusqu'à une date récente ils étaient considérés comme ne provoquant pratiquement pas de troubles neurologiques. En fait à doses fortes, alors incisives ils induisent bien des manifestations extra pyramidales, quoique avec une fréquence faible.

C'est introduire le problème de la dose, qui est lui aussi l'objet de controverses.

Son influence est variable selon le produit, toutes choses étant égales. Il n'y a guère de règle générale à ce sujet. Le dogme de l'apparition de manifestations spectaculaires quand la dose efficace est atteinte n'a plus guère cours. Quant au problème de savoir si elles sont le témoin du franchissement du seuil toxique, le problème n'est pas résolu. En fait l'utilisation de la fluphenazine sous ses différentes formes a apporté un début de réponse, ou tout au moins a soulevé de nouvelles interrogations.

En effet, pour ce neuroleptique incisif, il est bien connu cliniquement et prouvé statistiquement que le plus souvent, les effets secondaires sont plus importants à doses faibles moyennes qu'à dose forte. De plus, ils sont parfois de nature différente. Il n'y a pour le moment pas d'explications à ces phénomènes et l'on continue à spéculer sur l'influence réelle de la dose.

La dose totale n'est évidemment pas à prendre en considération pour ces troubles précoces, mais plutôt la rapidité d'administration et surtout la voie d'administration. En effet, pour un même produit, la voie parentérale comporte plus d'incidents que la voie orale. Il faut bien sûr tenir compte de l'inconnue relative que représente le taux d'absorption intestinale, mais même en tenant compte le plus précisément possible de ce facteur, une différence persiste.

Bien sûr la sensibilité individuelle du malade est au premier plan. Bien des hypothèses ont été avancées quant à ces variations entre malades, bien des paramètres étudiés, et bien peu de certitudes en ont résulté.

Il y a incontestablement un seuil de tolérance propre à chaque individu : c'est une sensibilité variable selon chacun, de même qu'il existe un seuil d'activité variable. Frezal en 1969 a émis l'hypothèse d'un ou de facteurs génétiques. Il existerait une sensibilité supérieure en cas de prédisposition familiale ou Parkinsionnisme (ou aux troubles extrapyramydaux en général). Cette hypothèse d'une favorisation génétique est controversée. Cependant des antécédents de tremblements héréditaires frustes sont parfois retrouvés.

De même Lambert fait intervenir des facteurs métaboliques pour expliquer la sensibilité variable d'un sujet à un autre. Cela

renvoie évidemment à la théorie génétique. D'autre part, on a pu évoquer des facteurs alimentaires.

De même l'on a envisagé l'âge du malade : il existe une différence significative de tolérance (négative) au-delà de 50 ans) mais avec un léger pic pour les troubles aigus dyskinétiques vers 20 ans ; l'état physiologique du patient aussi : athérosclérose surtout, atteinte cérébrale organique, traumatisme cranien, éthylisme... antécédents d'encéphalite au même de "convulsions" pour les troubles dyskynétiques)

Le sexe a été incriminé : les troubles seraient légèrement plus fréquents chez la femme.

En outre, si le sujet a déjà éta traité, et qu'il a présenté une crise excito-motrice avec un neuroleptique quelconque, il semble qu'il se trouve sensibilisé pour une neuroleptisation ultérieure quelle qu'en soit la nature (Lambert). On peut alors assister à une nouvelle éclosion de troubles dyskinétiques aigus, mais aussi, rapidement, à des manifestations parkisoniennes enchevêtrées avec des troubles hyperkinétiques et dyskinétiques plus ou moins tardifs comme "si des voies de frayage ou une sensibilisation avaient été créées par le premier traitement neuroleptique".

On a aussi étudié le rôle de l'occupation du malade : il semble qu'il y ait une légère différence : plus un malade est occupé, son attention en éveil, moins statistiquement les manifestations seraient et intenses et fréquentes (ceci concorde plus ou moins avec le rôle suspensif de l'invigoration).

Enfin, bien sûr l'on s'est penché sur le rôle de la nature de l'affection : les maniaques (communication du Comité Lyonnais) présentèrent moitié moins de troubles extra-pyramidaux que les schizophrènes. Le cas des déséquilibrés serait voisin. Et l'amélio-

ration de la psychose s'accompagne bien souvent d'une amélioration des signes neurologiques (à moyen terme). L'inverse est plus rare. Sigwald, Bouttier et Marques mettent l'accent sur les manifestations, lors de l'utilisation chez le névrotique, en médecine g* générale à très faibles doses, en Neurologie, en Pédiatrie voire même en Obstétrique...La recherche des "stigmates d'hystérie" ou de spasmophilie latente n'a permis aucune conclusion, il faut le dire et le redire ! Ces manifestations ne sont en aucun cas des manifestations hystériques typiques, tout au mplus des manifestations hystériformes, réutilisées parfois, plus ou moins ultérieurement. Nous nous en expliquerons. En tous cas, elles peuvent apparaître sans qu'il y ait de différence statistiquement valable, chez tous les types de personnalité et pas uniquement chez les hystériques. patentés. Effectivement il semble bien que les névrotiques, quand ils reçoivent des neuroleptiques les supportent plus mal que les psychotiques. Mais cela n'est pas propre à cette classe pharmacologique (peur de la perte de contrôle... etc). Et chaque clinicien a vu des patients névrosés lors d'une prescription de cure de sommeil ou de détente, recevoir des doses importantes de neuroleptiques classés à gauche, sans autres troubles qu'un léger tremblement . De même certains névrosés obsessionnels supportent parfaitement des neuroleptiques incisifs, à dose parfois importante. La tolérance au neuroleptique n'est donc aucunement le test diagnostique comme certains auteurs le pensaient, il y a une dizaine d'années.

Quant aux "neuroleptiques retards" à action prolongée nous étudierons leurs problèmes spécifiques dans un chapitre à part.

Conditions d'apparitions des dyskinésies tardives et chroniques.

Nous allons les étudier brièvement. Là encore tout ou presque, a été envisagé !

L'incidence de la drogue est à envisager d'abord. Ces dyskinésies ne s'installent que rarement avec les neuroleptiques sédatifs, mais surtout avec ceux de "droite", phenothiazine pipérazinées et butyrophenones, les benzamides - Signalons l'incidence élevée au cours des traitements par les neuroleptiques retard, nous le reverrons.

Mais quoique avec une fréquence très variable, tous les neuroleptiques sont susceptibles de favoriser ou de provoquer des dyskinésies tardives.

L'incidence de la dose et de la durée thérapeutique semble importante.

La dose journalière a une influence sur la rapidité de constitution du tableau neurologique précoce, mais pas sur sa disparition, ni sur l'apparition des troubles chroniques : l'influence de la dose totale reçue est diversement appréciée. Pour certains, elle aurait peu d'importance, ou bien sujette à caution (Laplane et Dordain). Par contre pour T. Lemperiere comme pour Heinrich la quantité totale est déterminante, mais inconstamment.

La conjonction dose-temps paraît intéressante, c'est-à-dire le rapport de la dose totale à la durée d'administration. Beaucoup d'auteurs y insistent. Les troubles chroniques peuvent survenir avec des doses modérées au long cours, cas le plus fréquent, mais aussi avec une dose très élevée pendant un cours laps de temps (exemple limite du cas de Wertheimer après une intoxication accidentelle massive d'halopenidol per os en une seule prise).

Ainsi la notion de durée n'est pas indépendante de la dose. Les manifestations tardives, comme leur nom l'indique, surviennent cependant en règle après une administration longue, mais l'on a

décrit des cas, survenant par exemple six semaines après le début d'une cure à l'halopéridal, d'autres après 3-4 mois. Faurbye a étudié le devenir de 75 schizophrènes neuroleptisés : 32 présentaient des manifestations extrapyramidales "chroniques" après de 1 à 3 ans de traitement, 34 autres les développèrent après 3 ans et plus, et Lambert insiste aussi sur la notion de durée thérapeutique: après plusieurs années 20 à 25% des malades sont touchés.

Le moment d'apparition du trouble est à prendre en considération :

- parfois au cours du traitement sans modification quelconque; ou bien lors de sa réinstauration (des manifestations précoces lors de la première cure auraient pu, nous l'avons vu, donner l'alarme, un bon signe l'akathisie précoce au cours du traitement d'attaque).

- parfois dans les quinze jours suivant l'arrêt du neuroleptique, ou une baisse de la posologie. Et Degwitz soutient que la dyskinésie existait avant, mais étant masquée par l'hypertonie, par contre Faurbye affirme que le tonus était le plus souvent normal. De toutes façons il faut éviter un "sevrage" brutal.

- parfois lors d'un changement de neuroleptique et le rôle des associations a été avancé !

Le rôle des antiparkisonniens est très discuté : ils peuvent être curatifs lors de la phase d'installation ou à une période relativement récente de ces troubles tardifs. Plus tard, et en cas de chronicisation ils sont totalement inactifs. Mais surtout certains auteurs, s'appuyant sur des données récentes cliniques, statistiques et surtout neurochimiques pensent que leur administration au long cours est favorisante. Les troubles métaboliques

(et chimiques) spnt de type extra pyramidal choréiques et non pas parkinsoniens. Lemperiere, Schuller, et Gutmann préconisent donc formellement la suppression ou la réduction des antiparkinsoniens lors de cures longues, chaque fois que la tolérance du patient le permet. C'est là quelque chose de nouveau et d'important.

Cependant et paradoxalement, c'est parfois la suspension d'un traitement antiparkinsonien au long cours qui provoque l'efflorescence dyskinétique ! Rappelons aussi ce paradoxe (mais l'on commence à entrevoir une explication avec les progrès de la pharmacodynamie synaptique et de la neurobiochimie) que si tous les neuroleptiques sont capables d'induire des dyskinésies tardives, tous sont également dans certains cas susceptibles de le guérir, et en particulier les plus incisifs : halopéridol, prochlorpemazine et thioproperazine. Ils sont d'ailleurs fréquemment utilisés en Neurologie, et avec succès dans des syndromes choréiformes, ou apparentés : Maladie des tics de Gilles de la Tourette par exemple.

Nous allons maintenant envisager le problème du terrain.

L'âge joue un rôle certain : bien sûr les dyskinésies peuvent se voir chez le jeune de 18-30 ans, mais il en existe une fréquence pbeaucoup plus élevée chez les malades de 50-70 ans. Cette notion de terrain préalable est l'un des éléments essentiels à apprécier pour la bonne conduite d'une cure neurologique. C'est dire, surtout après 50 ans que l'on s'appuyera sur l'anamnèse et des examens cliniques et paracliniques. On recherchera surtout, pour leur rôle aggravant : des signes d'athériosclérose vasculaire, des signes d'atrophie ou d'atteinte cérébrale organique, évidemment des antécédents familiaux ou personnels extrapyramidaux, un traumatisme, un éthylisme. En fait l'influence directe de cette atteinte organique est discutée (Degwitz, Evans, Heinrich). Par contre, pour Edwards l'incidence est significative. Quant à Brandon et Kline

ils ont même incriminé l'état bucco dentaire !

Quant à la "prédisposition individuelle " qu'est-ce ? Tout a été avancé, depuis les yeux bleus de Brandon, à la parenté à forte proportion de parkinsoniens idiopathiques !

En fait, cela renvoie encore à la notion d'un facteur déterminant un favorisant, d'ordre génétique, et encore imprécisé !

Le Sexe : la femme paraît plus sujette à ces effets tardifs, deux ou trois fois plus que l'homme pour beaucoup, en particulier Crane et Heinrich. Cette notion est contestée par Degwitz et d'autres qui pensent qu'en fait c'est un problème du choix fait par les auteurs !

Cependant la femme âgée est tout de même fréquemment atteinte de dyskinésies, il faut en tenir compte.

L'on a avancé aussi, sans beaucoup de preuves l'influence des électrochocs, d'une labotomie, d'une cure d'insuline. Cela semble de peu d'intérêt sauf peut-être la sismothérapie.

Pour en terminer avec les rapports entre le terrain et les dyskinésies, remarquons que Faurbye et Christensen ont réalisé des études anatomo pathologiques. Ils ont trouvé sur 28 cas de dyskinésies 28 fois une sclérose généralisée, 27 fois une dégénérescence du locus niger, 25 cas de gliose du tronc cérébral. Donc dans tous les cas des lésions, mais diffuses, et semblent significative surtout l'atteinte du locus niger.

Mais Hunter, Blackwood et Smith sont d'un autre avis. Réalisant une étude avec coupes sériées sur 3 cas seulement (série sans réelle validité) ils n'ont rien trouvé.

Les conditions d'environnement ont été étudiées.

Leur rôle n'est pas aisé à mettre en évidence, de même que celui de l'activité du malade (en dehors d'une suspension brève) Par contre l'incidence nosologique est plus probable :

Bien sûr entre névrose et psychose, mais bien rares sont les névrosés neuroleptisés au long cours, et de toute façon l'hypersensibilité est statistique et aucunement pathognomonique cliniquement, répétons-le !

La nature de la psychose est importante pour Broussolle et Rosier, mais d'autres sont moins affirmatifs et même quelques uns trouvent le paramètre sans fonction. Certains auteurs auraient trouvé des différences notables entre les maniaco-dépressifs et les schizophrènes paranoïdes. En outre l'évolution dyskinétique serait plus favorable pour les premiers.

Ainsi nous avons passé en revue de multiples facteurs et paramètres pouvant jouer un rôle dans la genèse des troubles dyskinétiques précoces et tardifs. Il faut bien le reconnaître, à l'heure actuelle, l'on ne peut guère impliquer à coup sûr la plupart d'entre eux. Nous en sommes encore au stade des conjectures, sauf pour deux ou trois.

3. ETUDE CLINIQUE

Le syndrome neuroleptique comporte d'une part des troubles précoces et assez précoces, d'autre part des troubles de survenue assez tardive.

Nous envisagerons d'abord les troubles survenant au début de la cure.

LES TROUBLES PRECOCES ET ASSEZ PRECOCES

Le syndrome d'Imprégnation.

Il constitue le premier stade du syndrome extrapyramidal. Il est souvent appelé syndrome akinétique. En fait, dès cette période de la "maladie neuroleptique", l'akinésie est rarement ou jamais pure et isolée, mais est très fréquemment accompagnée, déjà, du tremblement dont nous décrirons ensuite les principales caractéristiques.

Ce syndrome akinétique d'imprégnation, survient en général dans les 48 premières heures après la prise médicamenteuse(J.DELAY à propos de la thioproperazine), en tous cas s'installe en quelques jours (selon le type du neuroleptique sédatif surtout et la dose).

Il est caractérisé par une diminution, variable, souvent notable, de l'activité psychomotrice.

Le malade est las, un peu somnolent, il limite ses déplacements, parfois manifeste une clinophilie. La passivité est importante. Il existe une grande lenteur gestuelle et parfois verbale, avec paroles monotones, monocordes, prononcées comme à regret. L'écriture devient petite ; la rareté du clignement parpébral précède souvent une aminie plus ou moins importante. Cette mimique figée évoque un certain degré d'apathie ou d'indifférence : le vécu du malade, à ce stade, témoigne en effet d'une recrudescence de l'indifférence psycho-motrice.

Bien entendu l'importance de ce syndrome d'imprégnation est à apprécier en fonction de la symptomatologie de départ.

Il est à noter qu'une stimulation forte peut diminuer momentanément ces manifestations, particulièrement la bradykinésie et l'indifférence.

A ce stade, psychiquement, outre l'indifférence on peut remarquer une recrudescence du rêve, parfois un onirisme ou une subconfusion passagère et des troubles de l'attention. Quant au névrosé, l'on sait bien qu'il est particulièrement sensible aux thérapeutiques neuroleptiques (encore que cela soit loin d'être toujours vrai) et qu'il peut éprouver dès l'instauration du traitement des expériences de dépersonnalisation, d'étrangeté, etc... ce qui doit immédiatement entraîner une réduction des doses.

Enfin, pour en terminer avec ce syndrome d'imprégnation, notons que cet état d'indifférence chez le psychotique est rarement remplacé par une excitation psychique paradoxale, et qui selon certains auteurs augurerait de l'installation rapide d'un syndrome parkinsonien.

Le tremblement :

Nous décrivons dès maintenant le tremblement neuroleptique, car il est rarement absent dès les premières heures de l'administration.

Bien entendu, il se voit à tous les moments de l'évolution du syndrome extrapyramidal, et est souvent plus marqué lors des stades ultérieurs. Cependant ses caractéristiques générales demeurent les mêmes.

Selon les auteurs et les statistiques, il est rencontré chez 50 à 75% des patients neuroleptisés (ou plus). Il est parfois le seul symptôme objectif.

Le tremblement extrapyramidal n'est pas typiquement Parkinsonien, nous le reverrons. Sa signification étio-pathogénique est discutée. Pour Delay il est à classer parmi les manifestations hyperkinétiques. Pour d'autres, il est conséquence directe des perturbations toniques.

Quoi qu'il en soit son intensité est en règle modérée, et même parfois il est à peine visible. Ce tremblement prédomine aux extrêmités, mais peut s'étendre à la tête, voire être plus ou moins généralisé. Il est menu, rapide . Surtout il est mixte : il en existe trois types, souvent présentés ensemble chez le même malade :

- le tremblement spontané rapide, menu, augmenté par le froid et les émotions.
- le tremblement provoqué, par le mouvement intentionnel, mais aussi le tremblement positionnel.
- Parfois tremblements lents et rythmiques de repos, se rapprochant de certains troubles extrapyramidaux post-encéphalitiques.

Mais quel qu'en soit le type ou l'intensité, le tremblement provoque des plaintes du sujet.

Le syndrome hyperkinétique précoce, autrement dénommé Excito-moteur paroxystique, ou mieux diskinétique aigu précoce.

Il apparaît souvent dans les premiers jours du traitement (le 3ème jour Brousole pour la Chlorpromazine) voire durant les premières heures pour les neuroleptiques très incisifs, situés le plus à droite dans la classification de Lambert 1973.

Cependant il convient absolument de signaler qu'il peut survenir à tout moment - plus rarement il est vrai - lors d'un traitement au long cours, jusque là bien toléré.

Ces mouvements anormaux peuvent d'ailleurs être associés avec le syndrome akineto-hypertonique que nous étudierons ensuite, ils peuvent et diversement coexister entre eux.

Rappelons qu'ils ont été remarqués d'abord lors de l'administration de Stemetil * (d'où leur appellation première de "crise stemetilienne"),

Description analytique :

Dans la région bucco-faciale :

- Les crises oculogyres sont fréquentes. Elles peuvent se limiter à une élévation du regard, à un plafonnement, mais des mouvements de rotation des globes sont possibles. Des symptômes vasomoteurs et neurovégétatifs d'accompagnement peuvent être importants.

- Les spasmes bucco-linguo-faciaux :

Ils sont très fréquents et spectaculaires. Les manifestations en sont très riches et diversement associées :

-hyperextension de la tête (avec projection des bras en avant)

- Asymétrie faciale par hémispasme semi-permanent

- Trismus

- Contraction unilatérale dominante labiale

- Dysphagie et embarras de la parole

- Protrusion linguale, fixe ou rythmique

- dyspnée

- spasme péribuccal, accompagné de torticolis, de latero-colis, de retrocolis.

- diduction et mouvements de mâchonnement. Ces dyskinésies buccales donc remarquables, toujours gênantes, en particulier pour la gêne à la déglutition entraînant une salivation, mais parfois graves par troubles respiratoires pouvant entraîner de sévères perturbations métaboliques, évoluant pour leur propre compte, et l'on a pu décrire des cas avec cyanose nécessitant, outre l'administration parentérale d'antiparkisonien une oxygénation d'urgence.

Les contractions peuvent devenir axiales, avec enroulement selon l'âge corporel, et par instants blocages en opisthotones au pleuro-sthotones. Le cou est souvent touché, avec hypertension de la tête... etc...

Quant aux membres, on note souvent un enroulement, parfois des mouvements cloniques épileptiformes.

L'examen neurologique montre principalement une exagération du réflexe naso pulpébral, des réflexes ostéotendineux vifs, parfois un signe de CHVOSTECK. Les troubles végétatifs peuvent être importants.

Il faut souligner l'anxiété extrême qui accompagne les troubles, et sur laquelle tous les auteurs insistent. Le malade, qui pouvait jusqu'alors être fuyant, distant ou figé dans un autisme, recherche fréquemment un contact sécurisant.

Il existe donc une intense modification du vécu, qu'il faut connaître et utiliser. Un grand nombre d'auteurs signale que ces grandes crises diurnes sont moins fréquentes que les crises mineures ou larvées : Spasmes ressentis comme des crampes ; myoclonie ; recrudescence anxieuse qui fera rechercher une crise infra-clinique séméiologiquement ; une simple gêne à l'ouverture de la bouche.

Signalons que ces crises diskynétiques peuvent poser un problème diagnostic ; par exemple avec un syndrome vasculaire évidemment ; avec une dysbasie lordotique ; le trismus avec le tétanos, les dyskinésies axiales peuvent faire évoquer un "gros ventre " chirurgical. Des dyskinésies dieencéphaliques, voire une maladie de ZIEHEN-OPPENHEIM peuvent être évoquées. Des thérapeutiques intempestives ont parfois été administrées en cas de méconnaissance de la prise de neuroleptique.

Mais surtout la principale erreur, et qui est quotidienne, est de qualifier ces dyskinésies de crises hystériques, ou "névropathiques". En fait cette erreur est historique : les crises stemetiliennes furent d'abord appelées hystériques ou hystéroides, non seulement en raison de leurs caractéristiques mais aussi du rôle suspensif de la suggestion et de l'invigoration. De même l'injection d'eau distillée peut provoquer dans certains cas un apaisement. Mais cet apaisement par le placebo ou l'invigoration est toujours de courte durée. Quoique bien évidemment la personnalité du malade n'est pas indifférente loin de là, à l'extériorisation des crises excitomotrices précoces, leur nature neurologique apparaît rapidement : leur déroulement est semblable chez les malades les plus divers, le rôle de la dose et de sa rapidité d'augmentation, la nature du neuroleptique. Cessont principalement les phénothiazines piperazinées et fluorées qui sont en cause, mais aussi les butyrophénones) par contre il n'existe pratiquement pas de cas avec les neuraleptiques de gauche sédatifs (2/10000 selon une enquête

faite en plusieurs pays d'Europe). Tout ceci confirme la nature neurologique des dyskinésies, qui sont à rapprocher des accidents aigus de l'Encéphalite épidémique.

Habituellement ces dyskinésies cèdent très bien et rapidement à une injection d'antiparkinsonien (en 5 à 10 minutes).

La promethazine est également souvent efficace, voire divers autres neuroleptiques en cas d'échec.

Le syndrôme akinétohypertonique constitue le stade suivant, mais parfois concomittant avec des dyskinésies.

Il survient en règle après 48 heures, et surtout entre le 10ème et le 60ème jours. Sans traitement il est durable.

Ce syndrome akinéto-hypertonique est le véritable "Parkinsonisme médicamenteux", qui dans sa variété la plus complète se rapproche le plus du syndrome Parkinsonien classique, mais en étant rarement tout à fait typique.

Nombre d'auteurs insistent avant tout sur l'importance des formes frustes = un faciès figé, inadapté aux propos, une économie des mouvements, voire une conservation des attitudes, un déplacement tout d'une pièce doivent faire rechercher des signes cliniques neurologiques extra-pyramidaux (SIGWALD). L'on conçoit la difficulté clinique de détection de ce syndrome parkisonnien "a minima" dans certaines formes de psychoses, catatoniques par exemple - C'est dire l'intérêt de l'examen neurologique minutieux.

Le signe le plus précoce serait pour certains l'exagération du réflexe tonique du biceps.

De plus on doit apprécier la mobilisation passive segmentaire des membres (pronosuppination passive)

- le ballotement passif des extrêmités, parfois nul

- la diadococinésie

- les réflexes de postures, souvent évidemment exagérés (signe de la poussée de THEVENARD)

- On peut s'aider de la manoeuvre du poignet lors de la contraction de la main opposée (signe de FROMENT)

En fait, tous les auteurs soulignent dans les formes frustes, l'allongement du réflexe naso palpébral, signe fidèle et constant.

Des études statistiques diverses, une évaluation précise selon des échelles de bilan extrapyramidal, avec examen neurologique fins, précis et répétés, ont montré la grande fréquence, voire la constance de ce syndrome perkinsonien, au moins dans ses formes frustes ou infra-cliniques, ce qui tend à corroborer la définition princeps de DELAY et DENIKER. Il existerait toujours au moins quelques petits signes neurologiques extra-pyramidaux, en particulier le naso pulpébral.

Cependant, d'autres auteurs pensent que les manifestations parkinsoniennes ne sont pas utiles, et qu'un neuroleptique peut dans nombre de cas avoir une action anti psychotique efficace sans qu'apparaisse le moindre signe neurologique. Quoi qu'il en soit les données statistiques semblent bien montrer qu'effectivement il existe toujours des signes extrapyramidaux parkinsonoïdes à ce stade, terrains de l'activité thérapeutique ou conséquence néfaste, nous le reverrons plus loin , les discussions à ce sujet sont fondamentales.

A un degré de plus le parkisonnisme est évident.

D'abord, il peut s'agir outre l'amimie, d'une contracture des mâchoires, avec sialorrhée, et difficulté d'alimentation.

La rigidité peut devenir majeure, combinée à l'akinésie et au tremblement.

- La floxion-pronation des mains et des avants-bras devient caractéristique. Le faciès est inexpressif, la marche typique à petits pas, avec perte du balancement des bras, corps incliné en avant.

Cette rigidité est en règle bilatérale, mais parfois atteint seulement un hémicorps, ou est prédominante d'un côté. Son apparition et son évolution sont progressives. Son type est très variable selon les individus.

Le diagnostic syndromique est évident, l'examen neurologique aussi (roue dentée etc... hyper réflectivité ostéo-tendineuse, etc ...)

Il faut signaler la possibilité d'un signe de Babinski passager, qui ne peut induire en erreur. Sialorrhée et séborrhée sont habituelles, ainsi que la gêne ou la suppression des mouvements associés à des automatismes acquis.

Surcce fond parkinsonien peuvent survenir :
. des crises paroxystiques nous l'avons dit
- des parakinésies diverses.

Il faut enfin remarquer l'efficacité des anti-parkinsoniens de synthèses, surtout sur l'hypertonie.

Mais surtout, tous les auteurs insistent sur le vécu dépressif accompagnant ce stade parkinsonoïde ; cette dépression associée à

la symptomatologie parkinsonienne peut poser problème avec une passivité psychotique ou une athymhormie. Elle correspond assez bien à un vécu souvent dépressif des véritables malades Parkinsonniens. De toutes façons, elle réagit elle aussi très bien aux correcteurs.

Le Syndrome hyperkineto hypertonique.

Il ne se produisait pas dans les premiers jours du traitement, mais un peu plus tard, après plusieurs semaines. En fait, il est inconstant, et sa survenue variable. Son apparition est d'autant plus rapide (de même que les manifestations tardives et chroniques que nous étudierons plus loin) que le dérivé est situé plus à droite donc incisif (Lambert 1973). Ce syndrome a d'abord été mentionné par J. DELAY pour la thioproperazine.

Il consiste en un besoin impulsif de mouvements ou des mouvements d'agitation psychomotrice labile et durable.

Cela commence par des impatiences musculaires en particulier de primo decubitus, et dans l'heure suivante, troublant l'endormissement. Elles peuvent devenir diurnes. Elles sont extrêmement fréquentes et concernent surtout les membres inférieurs.

A un degré de gravité de plus, on assiste à un besoin incoercible de déplacement : c'est l'akathisie, qui va du "syndrome des jambes sans repos", fait de multiples impatiences, à la tasikinésie, bien connue, déplacement incessants, raides, stéréotypes, "comme ceux d'un ours en cage".

Ces impatiences ou cette akathisie peuvent être accompagnés par des mouvements rythmés de flexion et d'extension des membres à type de balancement d'un pied sur l'heure des heures durant, de piétinements, de pédalage, ou lors de la marche d'attitudes de

festination aussi bien latérale que verticale. Ces dandinements ou ces antero-rétropulsions sont remarquablement tenaces, et peuvent persister quelquefois malgré le traitement antiparkisonien, et l'arrêt des neuroleptiques ; ces mouvements anormaux peuvent donc se chroniciser, nous verrons plus loin. Cependant, notons le rôle souvent suspensif, donc provisoire, de l'injonction.

A ce stade, des crises oculogyres peuvent encore survenir, de même que des blepharospasmes, ou tous autres dyskinésies labiles ou troubles hyperkinétiques.

Il faut encore rappeler que par J. Delay le tremblement est à classer parmi les phénomènes hyperkinéto-hypertoniques, bien qu'il puisse s'observer à tous les stades du traitement. Ce point de vue est fort controversé.

Il faut aussi rappeler que ces stéréotypies médicamenteuses et neurologiques ne doivent pas être confondues avec des stéréotypies relatives au processus psychopathologique, donc ayant une signification séméiologique toute autre. De même est-il utile de répéter qu'il ne s'agit point là d'hystérie ?

De même que lors du syndrome akinétohypertonique la thymie est dépressive.

Les antiparkinsonniens sont souvent d'une efficacité remarquable à ce stade encore précoce.

Les hypotonies :

Elles méritent juste une mention, car assez rares, souvent paroxystiques. Elles constituent des anomalies de la posture et

de la démarche, qui sont alors à l'opposé de ce que l'on observe chez les parkinsoniens.

Les autres manifestations neurologiques précoces, diverses ou atypiques.

Certains auteurs rappellent la fréquence de "malaises psychiques" indéfinissables, sans le moindre signe extrapyramidal, seulement parfois quelques impatiences. Souvent l'anxiété est au premier plan, et devient très importante. Il faut savoir qu'alors une injection d'antiparkinsonien amène la sédation rapide du malaise.

De même des accès catatonoïdes cèdent à une injection d'un produit antiparkinsonien.

- Les paresthésies accompagnent les impatiences et l'akathisie, sont à type de crampes, de courbatures, de vibrations profondes, de sensations de chaleur. Elles sont analogues à celles de la Maladie de Parkinson, de même que les troubles visuels :parésie pupillaire imputable au syndrome akinétique en général.

Les myoclonies sont très rares, parfois précoces, en règle irrégulières, intermittentes, asymétriques arythmiques, précoces, non localisées.

De même sont exceptionnelles les contractures de type pyramidal, avec hyper-réflectivité ostéotendineuse, syndrome calme par l'injection intraveineuse de chlorpromazine, prometazine, levomepromazine..., sauf le signe de Babinski qui persiste.

- Rares aussi sont les crises comitiales.

Nous ne nous attarderons pas sur les troubles végétatifs ou tensionnels fréquents. Signalons seulement la sialorrhée, ou au contraire une hyposialie.

On a décrit des bronchopneumonies de déglutition.

Par contre l'association avec le syndrome malin, quoique rare est à mentionner. Ce syndrome se voit surtout lors de l'administration de thioproperazine, d'halopéridal. Un syndrome malin commence souvent par un syndrome neurologique (BOURGEOIS) soit aspect de "malade mannequin". soit alsinésie absolue, ou agitation incoercible ; soit syndrome bucco-lingo-masticateur surtout, une striction angoissante de la gorge, et troubles de la déglutition. Bientôt s'ajoutent sueurs profuses, sialorrhée, puis hyperthermie, pâleur, tachycardie et collapsus cardio-vasculaire, mydriase, troubles respiratoires. Il est inutile de rappeler que l'arrêt de la cure neuroleptique et qu'un traitement rigoureux de réanimation s'imposent de toute urgence.

Donc une recrudescence de la symptomatologie neurologique peut (rarement) présager de l'instauration d'un syndrome malin. De même, au cours des syndromes malins ayant débuté autrement, par une hyperthermie par exemple, on note la fréquence des manifestations extra-pyramidales.

Evolution lointaine des troubles précoces et assez précoces.

Dans la grande majorité des cas ils sont réversibles, soit spontanément, soit à l'aide des correcteurs. Une publication de Broussolle et Rosier donne une incidence globale de reversibilité de 96% après 2 mois. La quasi totalité des auteurs émet une opinion concordante.

La régression est d'autant plus rapide que l'éclosion avait été soudaine. Mais l'évolution est dissociée selon la nature des troubles. Il est exceptionnel que le syndrome parkinsonien akinéto-hypertonique persiste longtemps, de même que les troubles aigus précoces qui réagissent vite à une médication correctrice.

Par contre, il existe des troubles résiduels le tremblement persiste plus longtemps (60-65%)

- l'hypotonie disparaît rapidement, surtout après arrêt thérapeutique.

- Par contre certains troubles toniques peuvent être plus durables (rarement). Broussolle parle alors de persistance quand leur durée dépasse deux mois.

- Akathisie, tasikinésie persistantes sont déjà le plus mauvaise augure, et souvent des signes précoces de pérénisation.

- Quant à la persistance ou à l'apparition de perturbations neurologiques dyskinétiques, elles nous conduisent à parler maintenant des dyskinésies tardives puis chroniques.

Les dyskinésies tardives et les dyskinésies chroniques "irréversibles".

Nous ne reviendrons pas sur les conditions d'apparitions, ni sur les facteurs favorisants. Rappelons seulement qu'elles surviennent en règle après plusieurs mois ou années de traitement, mais aussi après son interruption, alors que la tolérance était satisfaite.

Les dyskinésies et troubles tardifs : Ils seraient modérément fréquents en pourcentage, mais loin d'être rares en raison du grand nombre de malades traités (Deniker et Ginestet).

Il faut donc : savoir les reconnaître, et non pas incriminer quelque stéréotypie due à la psychose, ou quelque hystérisation car ils demeurent encore méconnus, ou mieux savoir les dépister aux fins de les prévenir ou de les traiter précocement.

Rosier en 1960 a publié une étude portant sur 500 malades : 275 avaient des troubles neurologiques précoces.

Il persistait 8 syndromes extra-pyramidaux après deux mois soit environ 3%.

En 1966 : il fait une analyse de 44 cas dont 34 relevés dans la littérature et 10 cas personnels : les résultats furent à peu près similaires, mais il se dégageait des difficultés d'interprétation : c'est le problème d'une roue dentée, ou d'un trouble extra-pyramidal isolé chez une personne de 60-70 ans : peut-on incriminer la prise de neuroleptiques ? De plus un certain nombre de malades furent rapidement perdus de vue, pouvant fort bien s'accomoder

d'une akathisie par exemple. Donc se distinguaient surtout dans ces études les cas "anormaux" voire spectaculaires, où les dyskénésies buccolingues faciales tenaient une place de choix.

Pour répondre au premier problème de Rosier, nous disposons d'autres statistiques ; dont les résultats varient selon les auteurs, et leurs critères cliniques d'évaluation du bilan extra pyramidal.

La fréquence varie de 2% (Villeneuve) à environ 50% par les auteurs qui tiennent compte des formes minimes : la "fourchette" statistique est pour le moins large !

Une autre statistique de Brossolle fournit à nouveau 3% de troubles tardifs huit mois après arrêt thérapeutique. Quant à Lambert, il évalue la fréquence de ces manifestations de 20 à 25% chez des malades après plusieurs années de traitement (sans autre précision).

En tous cas il existe une différence significative avec des échantillons témoins et de malades mentaux non traités et de vieillards : la fréquence de troubles extra-pyramidaux analogues est de 1%. Nous allons maintenant décrire ces manifestations et extrapyramidales tardives, en signalant d'abord que leur intensité est variable, sans que l'on en connaisse les causes.

L'installation de syndromes proprement parkinsoniens et durables est exceptionnelle. Par contre les syndromes hyperkinétiques apparentés cliniquement aux chorées sont assez caractéristiques. Il semble bien qu'il y ait deux pôles de dysfonctionnement extra-pyramidal. Les manifestations tardives sont dans la zone choréique, avec ce que cela implique dans une perspective neuro-physiopathologique, et neurochimique.

Les dyskinésies tardives bucco-linguo masticatrices décrites par Sigwald, sont les plus connues car les plus remarquables. Elles consistent en des mouvements de mâchonnements, succion, léchage, dyskinésie linguale avec "la langue sans repos", diduction, moue, dégoûtée, parfois prognatisme, rétraction de la lèvre supérieure, protusion linguale, qui passe d'un côté à l'autre, lentement ou rapidement, régulièrement.

Tout ceci constituant dans sa forme achevée le "Syndrome du lapin" (Villeneuve)

Parfois cela aboutit à "la langue de veau" qui peut être ulcérée. Et l'on a alors décrit des cas de suicide, le vécu du malade étant dominé par le couple anxiété - dépression. Cependant, ces extrémités sont rares et plus souvent la gêne est diversement appréciée : fréquemment il existe une anosognosie, ou une indifférence, mais parfois ce syndrome constitue un véritable handicap social.

Moins rares, sont l'inquiétude, l'agacement, la suspicion des familles !

Ce syndrome du lapin peut s'accompagner de grimaces diverses, de fréquents hémi-spasmes faciaux, de tics, de blépharospasme, de torticolis spasmodiques.

Rappelons à propos de ces dyskinésies bucco faciales le travail cinématographique du Danois Faurbye réalisé dès 1960.

Les dyskinésies pharyngées associées sont plus rares, avec sialorrhée, troubles de la déglutition et de l'élocution.

Les formes graves de dyskinésies bucco-linguo-pharyngées peuvent entraîner une dyspnée, voire une cyanose imposant un traitement d'urgence.

En fait, souvent, ou au début la dyskinésie se résume à des mouvements linguaux sans protrusion, visible seulement à l'ouverture de la bouche. Elle demeure alors inconnue du malade.

Les dyskinésies axiales forment la deuxième grande catégorie de ce syndrome tardif. Elles sont variées : mouvements de flexion-élévation de la tête, balancement d'un pied sur l'autre avec piétinement incessant, avec impatiences pouvant aller jusqu'à la tasikinésie, avec tous les degrés de l'akathisie, balancements du tronc, mouvements antéro-postérieurs du bassin, voire "danse du ventre" ou "spasme cynique choréïforme " (Urhbandt et Faurbye ont fait la première description de ces dyskinésies axiales en 1960)

Les acrodyskinésies des membres décrites par les auteurs allemands (Degwitz, Luxemburger) constituent le troisième syndrome :

Il s'agit de mouvements choréo-athétosiques des mains et des pieds, s'intégrant souvent dans une gesticulation, mais pouvant passer inaperçus ou être mal interprétés et non rapportés à leur cause réelle.

Ces mouvements choréiques s'accompagnent parfois de mouvements ballistiques, d'hémiballisme, de myoclonies.

Toutes ces dyskinésies sont à rapprocher des troubles observés lors du traitement de la maladie de Parkinson par la L. DOPA.

Cette analogie syndromique est à la base de l'hypothèse de l'origine dopaminergique des syndromes post neuroleptiques. Elle est également l'une des raisons des réserves formulées quant à l'emploi de la L. DOPA en psychiatrie et surtout dans les syndromes

extrapyramidaux médicamenteux, et même de sa contre-indication absolue pour beaucoup d'auteurs, nous le reverrons.

Il faut encore noter que ces manifestations tardives sont plus fréquentes quand le malade n'est pas observé, à l'inverse des tremblements, mais que la tension, l'émotion, la concentration les favorisent, tandis qu'ils sont absents durant le sommeil (après parfois une phase d'exacerbation au primo décubitus, pour l'akathisie par exemple).

Signalons aussi que T. Lamperriere, avec un examen neurologique minutieux, trouve un syndrome parkinsonien associé dans un tiers des cas, ce qui est contraire à l'opinion classique. Il serait, il est vrai, discret et dissocié. Ces diverses dyskinésies se conjugent parfois pour donner une allure et une démarche particulières que l'on a appelée "déambulation de pantin" avec pied lancé en avant, ou soulevé comme pour franchir un obstacle, accompagné de mouvements transversaux ou antéro-postérieurs des épaules, avec balancements saccadés et limités des bras, dans des attitudes et mouvements remarquablement disgracieux et "empruntés" ou encore des aspects chorégraphiques.

L'évolution de ces dyskinésies tardives est en fait variable à long terme, avec un recul suffisant. Elles seraient toujours irréversibles par Unhband et Faurbye, mais rarement par Kline !

Ce qui explique ce manque de concordance, c'est qu'il faut un recul suffisant après interruption thérapeutique, d'au moins six mois, les neuroleptiques persistant à l'état de traces dans le système nerveux pendant un minimum de trois - quatre mois. Par contre, contrairement à Kline, CRANE pense qu'elles disparaissent rarement, même après interruption thérapeutique, dans une étude faite chez 39 patients, dont le traitement était interrompu depuis

un an ; il a relevé que le trouble persistait inchangé chez 19 d'entre eux, qu'il s'était, étendu chez IO autres, 5 ont vu la symptomatologie se modifier en localisation et en symptômes, qu'il n'y avait de rémission que chez 5 patients seulement. Par contre le pseudo-parkisionisme tardif qui était souvent fréquent à la fin de la cure a disparu dans plus de la moitié des cas. Seul tremblement et bradykinésie peuvent être durables.

Une autre étude de Broussolle et Rosier a donné une persistance d'environ 50%. Ce qui est un chiffre couramment admis, et l'on peut même dire que la majorité des auteurs l'estime légèrement plus élevé.

En fait se pose le problème de la discrimination du syndrome, c'est-à-dire sa reconnaissance en fonction de critère clinique défini ! C'est dire les problèmes de diagnostic avec des tics ou stéréotypies de certaines psychoses évoluées et que l'on pouvait déjà constater avant l'ère neuroleptique. Il peut exister aussi une hésitation avec certaines choreo athetoses avec détérioration : problème d'une atrophie.

Pour en revenir à l'évolution, citons T. Lemperierre "Le syndrome de dyskinésie tardive tend à persister chez la plupart des malades malgré l'arrêt du traitement, mais le plus souvent atténué et peu gênant pour les malades".

C'est alors que l'on peut parler de dyskinésies chroniques irréversibles. En effet, elles sont généralement assez bien vécues par le malade, soit avec indifférence, soit comme de peu d'intérêt; cependant il existe des cas véritablement invalidants, et qui compromettent ou mettent en échec une amélioration psychique, une rémission, une guérison, une réadaptation socio-professionnelle. Et outre certains cas de suicide, l'on peut voir s'instaurer "l'insuffisance extra-pyramidale terminale" de Haddenbrock.

C'est pourquoi l'on doit s'efforcer d'éviter la pérénisation des dyskinésies tardives par un examen neurologique permettant un dépistage précoce. Mais même à ce stade encore précoce, le traitement n'est pas aisé, et controversé ; nous avons vu lors du chapitre sur les conditions d'apparition un certain nombre de précautions à prendre. Nous n'y reviendrons pas. Certains auteurs s'accordent sur la nécessité de l'interruption de l'administration du neuroleptique et son remplacement par une phénothiazine piperidinée ou aliphatique, en particulier sédative (thioridazine, alimemazine, prome - thazine, etc...)

Dans d'autres cas l'arrêt total des neuroleptiques a été proposé. L'on sait cependant qu'un sevrage brutal, ou un simple changement de produit peuvent engendrer de tels symptômes ! D'autres ont essayé la vitaminothérapie B, voire la corticothérapie. L'usage des antiparkisoniens est très discutable. Certes dans certains cas leur suppression entraîne l'apparition d'un parkisonisme tardif insupportable, dans d'autres leur administration calme ces dyskinésies tardives. Mais ils peuvent favoriser l'éclosion d'une dyskinésie tardive ou son aggravation (Lemperriere, Villeneuve). Aussi, récemment la majorité des auteurs s'accorde pour préconiser leur suppression lors des premiers signes d'installation dyskinétique. Il serait bon au contraire de renforcer l'activité cholinergique.

La L.DOPA est formellement contre-indiquée. Par contre, ses inhibiteurs métaboliques tels l'alpha-méthyl-thyrosine (synthèse) ou alpha-méthyl-dopa (faux médiateurs) sont en cours d'expérimentation.

En cas de chronicisation, de syndrome bien constitué, l'interruption neuroleptique est alors sans effet, au contraire, pour beaucoup d'auteurs. Certains cessent cependant, par prudence la cure. Les anti-parkisoniens sont sans effet et contre-indiqués.

On a utilisé paradoxalement certains neuroleptiques incisifs, en particulier la thioproperazine et l'halopéridol. Et certains résultats ont été obtenus (bien que l'on manque de recul). Non seulement l'hypertonie résultante améliorerait les mouvements anormaux par la freination qu'elle impose, mais il n'y aurait pas uniquement cet effet de masque, mais bien une action curative sur les dyskinésies. Citons encore les essais de Hugues qui a proposé l'emploi de la tetrabenazine (réserpinique) et a obtenu en dix jours des améliorations. Dans les dyskinésies orales, Roxyburgh a préconisé le thiopropazate.

En fait, l'évolution de ces dyskinésies chroniques, et comme leur nom l'indique, souvent désespérante, et il n'est pas superflu d'insister à nouveau sur leur prévention par la surveillance, la substitution par un autre produit en temps voulu, la mesure dans la prescription des anti-parkinsoniens.

Pour chaque malade, il y a une balance entre les inconvénients de la cessation thérapeutique en fonction d'une recrudescence possible de troubles mentaux plus ou moins graves et les inconvénients parfois sérieux et chroniques dus aux neuroleptiques.

4. GENESE BIOCHIMIQUE DU SYNDROME EXTRA-PYRAMIDAL

Nous n'en dirons que peu de choses. En effet la plupart des éléments avancés sont du domaine de l'hypothèse ou de la conjecture.

Peu de faits sont sûrs.

Ce qui est certain, c'est que la maladie neurologique implique une atteinte du système extra-pyramidal, ou plutôt "striopallidal" (L.J.Poirier) qui outre le cortex préfrontal (aires 6 et 8) comporte un centre principal comprenant le neostriatum (noyau caudé et putamen) et le paleostriatum (globus pallidus) ainsi que des autres accessoires (locus niger, noyau sous thalamique et noyaux intra-laminaires du thalamus) le système striopallidal reçoit des afférences cortico-striées et ses efférences comportent des projections striopallidales et strionigriques formant essentiellement trois "boucles" :

- la boucle pallido-sous-thalamo-pallidale
- la boucle pallido-thalamo-striatale
- la boucle strio nigrée

Nous ne détaillerons ni la systématique, ni le fonctionnement de ces branches, cela étant hors de notre propos, non plus que la voie para pyramidale cortico-souscortico-spinale, contrôlant tonus et motricité non plus que le rôle des moto-neurones.

Ce qui est certain, répétons-le, c'est le point d'mimpact des neuroleptiques sur ce système, au niveau sous cortical.

Nous ne rappellerons pas non plus le métabolisme bien connu des catécholamines cérébrales qui consiste en la transformation de la phénylalanine et de la tyrosine à L-Dopa, puis dopamine par l'action de la dopa decarboxylase dont le coenzyme est la pyridoxine, puis éventuellement Noradrenaline et adrenaline. Soulignons l'importance de la Moncamine oxydase et de la catéchol o-méthyl transférase. Si ce métabolisme est actuellement aussi bien connu, avec ses conséquences considérables en neurologie par l'utilisation de la L-Dopa, et avec les progrès concomittants de la neuro et psychochimie, c'est justement grâce à l'étude du syndrome neuroleptique et aux multiples et actifs travaux pharmacologiques qui s'en suivirent.

Nous rappellerons seulement que dans les syndromes parkinsoniens non iatrogéniques, il existe un déficit en dopamine, aggravé par une hypertonie cholinergique sans doute en grande partie responsable de la rigidité.

Presque toute la dopamine cérébrale est présente dans cette région, en particulier dans le noyau caudé, sous la dépendance du locus niger. La dopamine est un médiateur essentiel à la régulation du mouvement par son action inhibitrice du tonus musculaire. Il existerait en outre un déficit du système serotoninergique, ce qui serait un facteur de tremblement. Quant aux perturbations concernant le système de l'acide gamma amino butyrique, elles sont mal élucidées, mais probables.

Les manifestations de type précoce et parkinsonoïdes neuroleptiques sont à rapprocher de ces syndromes. Les dyskinésies tardives, elles, sont à rapprocher des syndromes choréïques type Hutington dans lequel le taux de Dopamine est normal (la L-Dopa est aggravante) où il existe une hypotonie cholinergique (ce qui explique le rôle aggravant des anti-cholinergiques) et où le taux de sérotonine est également normal.

Il est intéressant qu'entre ces variations biochimiques, syndromes parkinsoniens et chorée de Hutington présentent de véritables symptômes "en miroir" !!

Les réserpiniques (réserpine, tétrabenazine, etc...) sont les seuls neuroleptiques dépourvus d'actions sur les récepteurs dopaminergiques au niveau des synapses. On constate seulement un effet de vidange, de dépletion des terminaisons neuroniques. Il n'y a pas compétition avec la dopamine, et très rarement apparition de dyskinésies.

Au contraire phénothiaziniques et butyrophénones accélèrent le métabolisme de la dopamine en augmentant sa synthèse et sa libération à partir des vésicules de stockage. Elles bloquent en même temps les récepteurs dopaminergiques réalisant une véritable "dénervation chimique", par compétition. Il existe donc une double action paradoxale - augmentation de la synthèse de dopamine, blocage des récepteurs - expliquant par exemple pourquoi tel neuroleptique peut peut faire apparaître des mouvements anormaux (tels ceux provoqués par la Dopa) mais aussi traiter des dyskinésies avec hyper-activité dopamimergique.

- l'action antiserotoninergique de nombreux neuroleptiques est très probable.

Selon T. Lemperrière, les neuroleptiques inducteurs de dyskinésies ont une action chimique prédominante sur le système dopaminergique.

Les données récentes de la biochimie apportent de nouveaux arguments en faveur d'un rapport entre effet anti-psychotique et effet extra-pyramidal, au moins à un niveau infra-clinique, et les hypothèses actuelles sur le mécanisme biochimique des psychoses (ceci n'implique pas une prise de position étiologique)

évoquent pratiquement toutes un trouble de la bio-chimie synaptique" C'est au niveau des systèmes médiateurs plus qu'au niveau des structures anatomiques précises que se constituent les troubles. Les antipsychotiques les plus actifs ont des effets les plus importants sur les trois principaux médiateurs synaptiques que nous avons vus (dopamine, acétyl-choline, sérotonine).

Nous n'exposerons pas plus les différentes hypothèses biochimiques sur les perturbations métaboliques génératrices de troubles; elles demeurent très hypothétiques, comme leur nom l'indique. De nombreux travaux sont en cours qui concernent cette région sous-corticale, et la biochimie synaptique. Leurs rôles respectifs paraissent de première grandeur.

En tous cas, dans les manifestations extra-pyramidales le rôle du déréglement de la "balance"dopamine, acétyl-choline " paraît fondamental (hypertonie, akinésie, dyskinésies) mais que d'autre"balance" biochimique sont probables, et importantes dans leur fonctionnement.

5. LE VECU DU MALADE
INTERPRETATIONS RELATIVES A LA SIGNIFICATION DU SYNDROME NEUROLEPTIQUE

Les travaux concernant la signification du syndrome neuroleptique, les modifications du vécu du malade, ont été fort nombreuses. Il ne saurait être question ici d'en faire une revue exhaustive, ni d'épuiser entièrement le sujet, qui est complexe, avec de multiples implications. Nous nous bornerons à souligner quelques idées et réflexions.

Pour commencer, nous rappellerons que le syndrome neuroleptique, à chaque phase syndromique neurologique, s'accompagne d'une modification psychique, d'un "vécu" différent, mais relativement stéréotypé et concordant quel que soit le malade et sa maladie. Le syndrome d'imprégnation (akinétique) s'accompagne d'une indifférence psychomotrice plus ou moins profonde, surtout avec les sédatifs.

Avec les incisifs, toutefois l'on a pu constater des excitations psychiques paradoxales, avec participation thymique et recrudescence délirante passagère. Les syndromes excitomoteurs précoces sont mal vécus, le plus souvent ils entraînent une anxiété qui peut être extrême ; c'est le stade de l'angoisse prégnante, parfois, l'anxiété demeure modérée ou masquée. Les grands syndromes akinetohypertoniques, sont différemment vécus, parfois avec plus ou moins d'indifférence ou d'inquiétude, le plus souvent avec dépression, qui est quelquefois si intense qu'elle équivaut à un accès mélancolique. Le stade parkinsonoïde est donc celui du vécu dépressif. Il est alors difficile de faire le partage avec un état dépressif inhérent au processus psychopathologique et auparavant masqué par l'inhibition ou le délire.

Rappelons que des crises d'angoisse inexpliquée chez des malades neuroleptisés peuvent être des équivalents de manifestations extra-pyramidales et cèdent alors à une injection d'antiparkisonien (mais quel est le rôle de l'acte d'injecter ?)

Les crises hyperkinéto-hypertoniques s'accompagnent soit de dépression, soit de turbulence comportementale.

Les dyskinésies tardives sont le plus souvent vécues avec indifférence. Elles sont plus mal supportées par l'entourage, la famille : inquiétude, méfiance, intolérance, revendications sont habituelles ; un patient souvent bien toléré devient gênant par ses manifestations spectaculaires . Une famille avait "confié" l'un de ses membres, certes un peu étrange, un peu délirant, mais souvent bien gentil malgré tout avec son inhibition et son retrait; apragmatique, il gênait peu. On lui rend un sujet parfois gesticulant, aux troubles comportementaux, aux tics, aux désordres gestuels inquiétants, peu "montrables" ; bref le médecin a vraiment fait du patient un "fou".

Evidemment cette généralisation est outrée, mais comporte des éléments de réalité.

La passivité de l'imprégnation neuroleptique est difficile à analyser : opposition du malade en tant qu'objet traité ? baisse du "tonus psychique" ? Athymhormie auparavant cachée par l'excitation et le délire ?

Mais cette passivité peut persister au delà de cette phase précoce et peut constituer le "syndrome de passivité" chez des patients neuroleptiques de longue date (Balvet, Broussolle, Lambert, Revol) " Dans un monde neutralisé, le sujet est livré à l'inertie, au désintérêt, à l'inanimation" (Y. Pelicier). Et ce

n'est pas la "déconstruction active" de l'apragmatisme schizophrénique. C'est un état spécifique aux neuroleptiques, aux causes multiples et encore mal connues. Pour Y. Pelicier, doivent être considérées :

- les perturbations sensorimotrices ; les perturbations de la vigilance ; les perturbations du niveau des besoins élémentaires, vitaux, instinctuels ; les troubles des réflexes conditionnés, alors que la réponse inconditionnée est inchangée, et les difficultés mnésiques ; les troubles motivationnels, les capacités et aptitudes intellectuelles sont conservées, mais aspiration, estimations, évaluations souffrent de la faible motivation. Enfin, il convient de considérer la capacité incitative du milieu, trop souvent faible encore en institution.

Quant au syndrome dépressif iatrogène, lui aussi peut survenir plus tard qu'à la phase akineto-hypertonique. De l'autodépréciation due aux troubles secondaires du neuroleptique, à la mélancolie suicidaire consécutive à la perte du délire ; elle touche souvent le sujet jeune et appelle une prise en charge psychothérapique, et l'association aux tricycliques est souvent bénéfique.

Ainsi, il existe donc un psychosyndrome neuroleptique, aux diverses variétés, comme il existe un neuro-syndrome neuroleptique.

Malgré cette relative stéréotypie, il existe évidemment, une importante gamme de variations individuelles dans les réponses psychologiques au neuroleptique. Rappelons en particulier l'importance du système relationnel, et de sa qualité, entre malade, médecin, milieu thérapeutique, milieu non thérapeutique, qui constituent des variables non spécifiques, non pharmacologiques (Rickels, Y.Pelicier) Les facteurs de personnalité sont évidemment importants. Et nous citerons Y.Pelicier résumant les recherches de Sarwer-Foner :

"Sarwer-Foner (1961) insiste sur la signification psychologique pour le patient des effets physiologiques : la réduction de l'activité motrice et des forces physiques peut être vécue comme une menace pour son identité sexuelle par un individu qui associe activité - masculinité et passivité - féminité - les perturbations de l'image du corps ainsi produites par les médications, les "effets secondaires" (dans la terminologie du médecin) sont perçus à des niveaux différents et de façon très variable suivant les malades, leur constitution, leur mode de comportement et leur histoire psychodynamique".

Les interprétations quant à la signification du syndrome neuroleptique sont variées. Certains n'y voient qu'un terrain d'action nécessaire ou non, et sont habitués à cet aspect figé ou dyskinétique faisant partie du paysage hospitalier. D'autres, selon Rosier ont interprété, projeté leur agressivité ou leur culpabilité sur ces signes dont la bizarrerie, l'originalité font une cible facile; c'est le problème d'une manifestation couramment dite "hystérique" avec ce que cela implique : mauvais objet, mauvais médicament, mauvais malade. Et toujours selon Rosier, qui analyse le vécu du soignant médecin, cela conduit soit à la négation du trouble, soit à la conviction de la perversité inconsciente de ce trouble et de son expressivité. Cette expressivité, cette modalité d'expression, entraîne un changement dans le rapport malade-médecin, un nouveau mode relationnel. Et Rosier de souligner la subjectivité de l'appréciation de la signification et par le malade, et par le médecin.

Mais quelle qu'en soit la finesse et l'appartenance conceptuelle, des interprétations "il ne faut pas perdre de vue le support physico-chimique, qui leur demeure désespérément rebelle ".

En réalité cette analyse du vécu du soignant ne s'avère pas toujours exacte. D'autres, sans interrogations aussi profondes peut-

être, ne vivent pas ces troubles - de façon analogue. Kamerer, à propos d'un cas où les crises excito-motrices jalonnent la cure, écrit qu'elles marquent chaque fois une phase progressive vers l'amélioration. Elles sont vécues avec angoisse et culpabilité, mais l'angoisse diminue d'une crise à l'autre. Après la sédation, le contact est meilleur. Pendant la crise, il y a émergence de culpabilité et d'agressivité contre le médecin, puis exaltation ou besoin de parler ; ensuite le contact s'améliore avec une qualité très particulière. Ainsi les crises peuvent-elles n'être pas seulement redoutées, mais également utilisées dans un but thérapeutique comme une émergence de l'anxiété propre à établir une relation. Bishop fait une remarque importante, qui témoigne à la fois de l'attitude des Médecins et surtout de celles des équipes : les patients, qui développent des syndromes Parkinsoniens ont plus de chance d'être jugés légèrement améliorés, car il y a des modifications neurologiques et psychomotrices évidentes, mais ils sont très rarement reconnus comme très améliorés à cause de la présence des symptômes neurologiques. C'est souligner que si certains médecins recherchent ou plutôt ont recherché et voire provoqué délibérément l'apparition de syndromes neuroleptiques, les équipes soignantes supportent très mal de tels tableaux - soit elles incriminent la thérapeutique du médecin, qui alors avec ses mauvais médicaments aggrave l'état du malade (attitude proche de celle de la famille) soit elle incrimine le patient et naturellement le dénominatif d'hystérique, donc de mauvais malade est vite employé.

Donc il faut insister sur la nécessaire communication, l'information et sa circulation au sein d'une équipe soignante. Les troubles secondaires iatrogéniques ne devraient pas, comme ils le sont encore trop souvent, être source de rejet plus ou moins conscient, à la suite de la mise en échec, supposée, par le malade, soit de sentiment d'échec de la prise en charge, du fait

de la thérapeutique employée. Le syndrome neuroleptique, faute d'une information suffisante, entérine trop fréquemment, parmi les soignants, voire parmi les médecins, le phantasme du neuroleptique, mauvais médicament, vécu comme dangereux, menaçant, qui modifie le comportement de façon tangible, donc qui modifie, voire détruit la personnalité. C'est la mauvaise "drogue", éminemment castatrice. Trop peu d'équipes savent mettre à profit l'apparition éventuelle de tels troubles pour instaurer une prise en charge, une communication, même infra verbale, un abord corporel, un début de réassurance.

Revenons à la signification du syndrome. En 1961 Bailly-Salin et Collaborateurs publient un article qui résume assez bien l'opinion d'une partie des cliniciens, en particulier ceux de formation analytique.

"L'efficacité des médicaments neuroleptiques", écrivent-ils "doit être remarquable si l'on considère le nombre des malades mentaux - qui sont soumis à leur action. Cette efficacité se traduit en tous cas d'une façon éclatante par l'apparition du syndrome neuroleptique, et nous ne sommes pas loin de considérer que ce syndrome tend à représenter la manière d'être pathologique de la majorité des malades mentaux hospitalisés." D'incidents thérapeutiques, les symptômes deviennent des syndromes, puis une véritable "manière d'être au monde"

Ontogéniquement les auteurs rappellent la difficulté initiale de la distinction moi-monde extérieur, avec la mauvaise relation objectale. Ainsi la psychose serait l'ultime solution de rattrapage. Donc le symptome est une manifestation économique, très importante défense au moment matriciel du délire "Or les neuroleptiques vont s'attaquer surtout au symptôme, laissant au "moi" le problème

d'une nouvelle relation objectale privée de sa défense : le malade est-il capable d'en faire les frais ?"

Deux situations se présentent alors : soit le malade "se cramponne" à son délire. Soit le délire diminue ou disparaît : alors il y aurait un maximum de manifestations psychomotrices du système neuroleptique, car la diminution du symptôme-délire ne postule pas que le malade puisse établir une relation valable avec le monde extérieur . Donc, du fait même de sa personnalité pathologique, il a besoin d'une défense et d'un aménagement : c'est le sens de la manière d'être au monde sans neuroleptique. Elle a fonction contre l'an oisse.

Les relations d'objet, la position du moi par rapport au monde ne peuvent pas être abstraites de leur support somatique : d'où le syndrome neuroleptique qui provoque gêne à l'appréhension du monde extérieur, donc implique des rapports objectaux difficultueuses, une "manière d'être"... etc...

D'autres interprétations ont été avancées. Sigwald, lui, conteste leur appartenance à l'hystérie. Le caractére hystériforme des accidents aigus, excitomoteurs avait frappé les auteurs dès le début de l'ère neuroleptique et les premières observations ont pu être considérées comme des manifestations hystériques. Broussolle et Dunhar ont parlé vers 1955 de l'effet hystérisant du neuroleptique.

La découverte du pouvoir de l'invigoration vint renforcer cette idée, de même que celle de l'influence des situations extérieures sur le déclenchement des crises.

Mais selon Sigwald, "actuellement personne ne pense plus qu'il s'agisse d'accidents hystériques" (ou ne devrait penser

ajouterons-nous), compte tenu des manifestations autres que les accidents dyskineto-hypertoniques ; de plus l'invigoration peut suspendre la crise elle ne la guérit jamais (contrairement à l'hystérie). Et il ajoute "Peut-être à la faveur de tels incidents le problème de l'hystérie pourra-t-il être expliqué un jour. C'est le problème du carrefour ou le psychique rejoint le biochimique, le métabolique et l'organique".

Nous pensons donc qu'il faut parler à la rigueur de comportements hystériques ; des études précises ayant démontré qu'ils surviennent sur n'importe laquelle des structures au type de personnalités. Il ne s'agit donc pas d'hystérie - Ce qui n'empêche évidemment nullement une utilisation secondaire, hystéroïde ou non d'accidents neuro-psychologiques, bien dûs à une activité pharmacodynamique et à un tropisme électif. Que la genèse ne soit d'ordre biochimique n'exclue pas, à un autre niveau, qu'ils soient chargés de signification, véritable tentative de communication non verbale. Et l'on peut citer la réflexion de Wurtz à propos des effets paradoxaux du biperidere chez des sujets âgés parce qu'il avait noté une potentialisation des effets secondaires neuroleptiques, et qui se demandait si cela n'était pas pour ces malades figés dans leur monde intérieur une ultime tentative de retrouver par une mimique ou une gestuelle caricaturale, un moyen d'expression, une ultime tentative de dialogue à leur entourage.

Ajoutons, pour en finir avec cette thèse de l'hystérie, trop souvent avancée, qu'expérimentalement on a obtenu chez le singe des accidents très analogues avec prédominance de phénomènes cataleptiques et catatoniques.

6. SYNDROME NEUROLEPTIQUE ET PRODUITS A ACTION PROLONGEE. PROBLEMES SPECIFIQUES

En effet; bien que communément appelés retards ces neuroleptiques ont une action à la fois rapide et prolongée. Leur utilisation marque un progrès considérable dans la thérapeutique psychiatrique. Des études précises ont montré que 20% environ des malades hospitalisés ne prenait pas l'intégralité de la prescription, et qu'évidemment ce pourcentage augmentait après la sortie, atteignant même, en ambulatoire, 70% pour Imlah et Murphy ! Et Lambert a décrit un cycle fréquent dans la pratique quotidienne : rechute psychotique - Traitement hospitalier - sortie - interruption - bien-être suivant l'abandon neuroleptique - bientôt perte du sommeil - et rechute délirante.

Cliniciens, pharmacologues, pharmaciens et chimistes ont donc tenté de mettre au point des produits à action prolongée, le problème étant que l'intervalle entre deux injections soit suffisamment grand, mais pas trop pour correspondre au rythme le plus souvent souhaitable de la consultation médicale (bien que l'idée d'associer entretien-injection soit discutable, nous le reverrons).

Vers 1961 eurent lieu les premiers essais de l'oenanthate de fluphenazine sur l'animal. Les expérimentations cliniques commencèrent en 1963 en Amérique du Nord, pour se poursuivre jusque vers 1964-1965, date à laquelle elles débutèrent en Europe.

Nous rappellerons rapidement les principaux produits :

- D'abord l' oenanthate de fluphenazine, ester d'un acide gras, l'acide oenanthique, nécessitant des injections espacées en moyenne de deux semaines, et dont la dose moyenne en France

est de 100 mg, alors qu'elle est moindre dans les pays anglo-saxons.

- Le Decanoate de fluphenazine expérimenté dès 1967 dont les injections sont espacées par trois semaines en moyenne à la dose habituelle de 100 mg.

- l'ester palmitique de pipothiazine, dont l'activité dure au moins quatre semaines, à la dose moyenne de 120 mg.

- l'ester undécylenique de pipathiozine, plus maniable pour certains, car sa durée d'action est de deux à trois semaines.

Ces quatre produits sont commercialisés en France :

- Le Fluspirilène, différent des autres, car non phenothiazinique mais proche des butyrophenones, et non estérifié, mais se présente comme un dépôt de micro-cristaux dans une solution injectable par voie intra-musculaire.

- le décanoate de flupenthixol, de la série des thioxanthènes, en voie de commercialisation en France.

- le Penfluridol : premier neuroleptique "retard" administrable par voie orale, de la série des diphenyl butyl pipéridien.

Tous ces neuroleptiques sont incisifs aux doses adéquates. Nous ne rentrerons pas dans le détail de leurs différences d'action et leurs mérites respectifs.

Evoquons brièvement l'intérêt de leur utilisation :

- assurance du respect de la prescription (dans les maladies au long cours).

- durée d'imprégnation, qui entraîne moins de contrainte pour le patient, donc de refus et arrêts de la thérapeutique (mais il existe évidemment la contrainte de l'injection avec ce que cela implique d'instauration d'un rapport de force, au moins larvé.

- la diminution des doses actives pour une même efficacité thérapeutique.

- une excellente tolérance locale.

- libération de l'assujetissement aux prises pluriquotidiennes pour le malade (et libération de l'équipe de son rôle de distributeur de médicaments, ce qui entraine gain de temps donc disponibilité accrue (mais nous reviendrons sur le rôle parfois favorable de la ritualisation obsessionnelle de la prise médicamenteuse)

- Economie financière, et pour le malade, et par la collectivité.

- Augmentation importante des possibilités de resocialisation de réintégration, voire d'ouverture réelle sur une psychothérapie.

- Et même il semble exister quelques différences qualitatives entre l'action d'un ester et celle d'un neuroleptique enon estérifié correspondant (en particulier sur certains syndromes existant de la schizophrénie)

- apport à la psychiatrie de secteur

- Point d'appel à la coopération avec le médecin généraliste et la famille. Permet l'établissement d'un"programme thérapeutique" valable.

Cependant il existe aussi des inconvénients entre l'apparition possible, quoique rare, d'un syndrome malin, surtout en cas d'absence de traitement oral préalable, avec alors impossibilité d'inter -

rompre l'imprégnation ; outre la rigidité relative de la prescription, et le manque absolu de liberté du malade ; c'est surtout la fréquence des incidents et accidents extra pyramidaux qui est remarquable. Selon certains auteurs, seuls 10 à 20% des patients traités n'en présenteraient pas.

Warner en une étude comparée entre le chlorhydrate et l'oenantate de fluphenazine constate que ce dernier donne deux fois plus de réactions extrapyramidales ; "toutefois le caractère bénin des effets a permis de poursuivre le traitement" Mais d'autres auteurs, s'ils constatent avec le decanoate de fluphenazine des symptômes extrapyramidaux sévères, pensent que ceux-ci ne sont pas différents de ceux provoqués par les Phenothiazines habituelles.

Les avis sont donc partagés en ce qui concerne l'action des deux formes sur le système extrapyramidal. Il faut noter que les esters de fluphmozine produisent plus d'effets secondaires à dose faible qu'à dose forte (effet paradoxal), que le décanoate est significativement mieux toléré que l'oenanthate (Imlah et Murphy), que la pipothiazine serait également moins neuro-toxique, mais que les tableaux provoqués sont parfois spectaculaires.

Le décanoate de flupenthixol, moins incisif que les produits précédents provoquerait donc moins d'incidents.

Cette fréquence particulière de manifestations secondaires incite bien sûr à la vigilance et a une particulière surveillance voire à une prévention, comme nous le reverrons, mais aussi donne un "air de parenté" aux malades traités par les neuroleptiques "retards".

Le syndrome d'imprégnation est particulièrement important et justifie souvent une administration oorrectrice parentérale, qui

agit d'ailleurs incomplètement. Les patients sont plus ou moins somnolents, las fatigués ; leurs déplacements sont réduits, l'activité psychomotrice diminuée ; les gestes qui sont gênés avec troubles de l'écriture et surtout tremblement ; la mimique est un peu figée, traduisant une certaine apathie ; la qualité du sommeil est perturbée, avec accentuation des rêves, ou insomnies avec impatiences ; d'où parfois plaintes et critiques du patient et surtout de l'entourage.

Le syndrome akineto-hypertonique est analogue à celui déjà décrit, avec association identique au tremblement. Il est à dépister systématiquement et précocement à l'aide d'une séméiologie neurologique fine en raison de la durée de l'imprégnation. Il serait plus rare qu'avec les neuroleptiques oraux (P. SIMON).

Le syndrome hyperkinéto-hypertonique n'est pas rare, avec fréquemment akathisie ou tasikinesie impatiences, dysesthésies (Simpson). Associé au tremblement, il peut selon Delay apparaître dès le troisième jour, après plusieurs injections, comme si son émergence résultait d'une accumulation progressive du neuroleptique retard.

Les dyskinésies aiguës précoces sont particulièrement fréquentes : dysarthnies, crises oculogyres, bucco-linguo-faciales, nécessite un traitement rapide.

Les dyskinésies tardives, ainsi que celles irréversibles et permanentes constituent la complication la plus redoutée de tels traitements. Elles semblent malheureusement plus fréquentes qu'avec les thérapeutiques orales, et difficiles à enrayer

Signalons encore les rares accidents de surimprégnation avec parkisonisme, rappelons la fréquence des troubles neuro-végétatifs,

et la gravité des syndromes malins hyperthermiques avec composante extrapyramidale de tableau encéphalitique, survenant en l'absence d'imprégnation orale préalable.

Des états d'angoisse brutale, de malaise se rencontrent souvent, et sont quelquefois des équivalents psychiques d'atteinte extrapyramidale, et cédent rapidement à une injection d'un antiparkisonien.

Dans le domaine du psychisme, point n'est besoin de rappeler la particulière gravité et fréquence d'états dépressifs, avec passage à l'acte suicidaire dans les premiers mois du traitement. L'oenanthate de fluphenazine a été mise en cause plus particulièrement, ces passages à l'acte surviennent alors même que l'état psychotique diminue. La pipothiazine elle a parfois un effet d'extériorisation du délire.

Le vécu du malade présentant un syndrome neuroleptique, et traité par médication à action prolongée est analogue à celui des malades traités par voie buccale. Toutefois le fait qu'il s'agisse d'une injection, dont les effets persistent, est loin d'être indifférent. Toute possibilité est enlevée au malade d'ajuster lui-même son traitement en fonction des effets ressentis, ou des évènements. Or c'est un fait, bon nombre de malades "chroniques" ont appris à moduler leur traitement. Avec les produits retards ils n'ont plus cette liberté. Ils ont perdu tout libre arbitre, si le neuroleptique retard est sécurisant pour le médecin et la famille.

Les avis et interprétations quant à ce vécu du malade sont multiples, souvent opposés.

Pour certains, l'injection, en tant qu'elle-même entraîne souvent une sensation de mieux être chez certains délirants anosognosiques. De plus, pour ces mêmes auteurs, elle provoque une médicali-

sation bénéfique de la relation, ce qui serait désangoissant pour nombre de psychotiques. Elle évite une astreinte quotidienne et l'injection est mieux acceptée que le forcement de l'oralité, sa prescription est un acte médical plus valorisé que la prescription orale. Elle serait donc "plus efficace, mieux vécue". Le produit injectable est un médicament à part entière par opposition avec l'ingestion d'un médicament poison plus ou moins neutralisé. L'acte d'injecter, le recevoir de l'injection seraient donc mieux investis.

D'autres pensent que sur le plan dynamique, le malade n'est pas obligé d'introjecter l'image du médicament et du médecin. On ne lui demande pas de participation, généralement fausse du fruit de son ambivalence. Il n'a pas à faire le choix de ses médicaments. Ces derniers peuvent donc être vécus comme bons ou mauvais suivant les aléas relationnels avec l'équipe soignante. En tous cas les neuroleptiques retards entretiennent un lieu avec l'institution.

Pour certains auteurs, le confort d'une telle cure est surtout celui du soignant. Des manifestations extrapyramidales sont des éléments pour lui sécurisants en tant que somatisation des effets et point de départ de la relation. En revanche, le soigné a rappel par elles de l'existence de ce "mauvais objet" qu'est le médicament, ce qui est générateur de phases dépressives. Pour d'autres le "rituel de la piqure" redevient un point de repère structurant l'espace temps du malade, génératrice d'une dialectique proximité-distance = proximité par la sécurité qu'elle comporte, permettant l'établissement d'un mode de relation qui favorise une certaine forme d'autonomie permettant par la suite une distance accrue. A l'inverse l'indépendance insécurisante par la distance qu'elle comporte est facteur de liberté ; cette dialectique correspond à celle de sécurité autonomie (Ostoptzie FF)

En tous cas, le médiateur qu'est le médicament dans la relation soigné-soignant se modifie, avec parfois disparition de la

sécurité plus ou moins symbolique de la prise médicamenteuse.

Enfin, beaucoup d'auteurs insistent sur la matérialisation, l'institutionalisation du rapport domination - soumission, seule relation alors autorisée.

Et la pénétration de l'injection réactiverait un phantasme de sodomisation, en particulier chez le paranoïaque, le malade véhiculant "le liquide du médecin dans son corps", selon l'interprétation de Bieder. Ainsi certains auteurs s'opposent à cette formule thérapeutique arguant que le patient a le sentiment "d'être symboliquement possédé" avec un vécu particulièrement pénible et angoissé. En outre, le neuroleptique retard provoquerait dans certains cas, du moins si l'on en croit certains auteurs, un renforcement familial de l'idée d' incurabilité, en raison de son caractère obligatoire ; c'est le médicament auquel on ne peut se soustraire, et qui entérine la "folie". La thèse contraire peut fort bien être défendue.

Enfin quelques auteurs, au contraire, se félicitent (thèse de Guy Lefort par exemple), de "la virilité nouvelle et bien assumée de l'équipe soignante" ! Le neuroleptique libère l'infirmier de son rôle anonyme ; sa fonction est masculinisée grâce à l'outil : aiguille et seringue (et s'il 's'agit d'une infirmière ?).

On le voit, le syndrome neuraleptique "retard " et son vécu, sa signification ont été les objets de maintes interprétations, supputations, évaluations. Le sujet est fort loin d'être épuisé !

7. Y A -T-IL NECESSITE D'UNE ACTION EXTRA - PYRAMIDALE POUR QU'IL Y AIT ACTION THERAPEUTIQUE ? (la maladie neuroleptique est-elle indispensable?

Cette question est évidemment, nous l'avons dit, la grande question soulevée par l'administration de psychotropes neuroleptiques - si l'on excepte l'autre, bien actuelle, qui consiste à se demander si l'utilisation de ces produits est bien utile, et si l'abrasion du délire, seul et dernier moyen économique d'expression n'est pas plus que préjudiciable au psychotique. Le neuroleptique pour certains est en tant que tel, aliénant, il traduit soit l'échec (ou le renoncement) de la prise en charge psychothérapique et institutionnelle, soit le rejet de l'équipe soignante, voire est un moyen de repression de la société actuelle envers le "déviant". Nous n'en croyons rien ; l'usage des neuroleptiques n'est pas exclusif des autres modes de prise en charge, bien au contraire il les complète, les facilite. De plus, il est évident qu'un environnement institutionnel, avec son approche relationnelle active, doit permettre de diminuer les doses utiles de neuroleptiques.

Les neuroleptiques ne doivent pas être prescrits (en particulier les sédatifs) pour avoir la paix, avec de "bons malades" bien tranquilles, mais à dose réfléchie pour stopper les remaniements dûs au processus, la marche vers la vesanisation, éviter au malade de supporter des angoisses de mort ou de morcellements inutiles, pour permettre une meilleure adaptation au réel, une amélioration pas seulement symptomatique, avec dans les cas les meilleurs, entrée en psychothérapie et réadaptation socio-professionnelle.

Mais revenons à notre sujet : les manifestations extra-pyramidales sont-elles obligatoires ?

Rappelons que le mot neuroleptique implique obligatoirement leur apparition, depuis la définition initiale de Delay et Deniker.

Depuis la première communication de Delay et Deniker sur les propriétés de la chlorpromazine, plusieurs milliers d'articles ont été publiés à propos des agents psychotropes. En 1957 les mêmes auteurs affirment que du point de vue du clinicien, les modifications psychomotrices, neurologiques et végétatives représentent en fait l'action essentielle et primordiale des neuroleptiques et que leurs principaux effets thérapeutiques en découlent.

Durant à peu près les dix premières années d'utilisation, certains auteurs donnaient des neuroleptiques à des doses telles que les effets extra-pyramidaux étaient toujours là. D'autres même, comme Fluegel provoquaient délibérément de grands troubles moteurs chez leurs malades "environ la moitié des malades ainsi traités montraient cet état extrêmement prononcé. Ils étaient totalement immobiles. On pouvait les déplacer comme des mannequins. Ils offraient une salivation très abondante". Certains attribuaient une vertu thérapeutique très efficace à ce genre de traitement qui combinerait les avantages des médicaments neuroleptiques avec ceux des méthodes de coma et d'électrochoc. On en rapprochait certains cas anciens de schizophrénie améliorée ou guérie à la suite de l'évolution d'un parkisonisme post-encéphalique.

Cependant dès la fin des années 50 et le début des années 60, la plupart des auteurs pensèrent dans un premier temps que les grandes manifestations extrapyramidales n'étaient sans doute pas indispensables, puis dans un second temps qu'elles constituaient un grand inconvénient ; surtout en tant qu'obstacle à la psychothérapie. D'autres, cependant, ont attiré l'attention sur le

fait que l'apparition d'un syndrome neurologique bien objectif développe le zèle du personnel infirmier (et du médecin ??) et aide à créer dans les services d'hôpital psychiatrique une "atmosphère médicale, thérapeutique et psychologique, spécialement favorable". En fait, on peut penser que très souvent l'inverse se produit !

Quoi qu'il en soit, au Congrès de Montréal en 1960, plusieurs chercheurs étaient encore favorables à l'hypothèse du Fluegel. S. Rigotti en 1957, R.J. Howell et coll. en 61 le pensaient, qui faisaient de l'efflorescence symptomatique un test d'activité.

Et P. Vander Speck (1962) : " les syndromes moteurs sont l'essence même du traitement par l'utilisation de la conscience même des symptômes moteurs !! "

Mais Freyhan dès 1957 suggère qu'il s'agit de variations individuelles et génétiques.

Et en 1962, R. Debert va plus loin : la production de tels syndromes est néfaste.

Cependant J. Delay, P. Deniker et Coll. écrivent en 1959 : "il ne paraît pas possible de dissocier l'activité thérapeutique élevée de la thioproperazine de ses propriétés pharmacologiques !"

Par contre Borenstein (1964) pense que "les manifestations neurologiques ne sont pas nécessaires à l'effet thérapeutique et elles doivent être prévenues ou contrôlées lors de leur apparition" et encore que l'aptitude d'un produit à provoquer des manifestations neurologiques est à distinguer de l'apparition effective de ces symptômes qui pourraient dépendre d'une susceptibilité particulière du terrain organo-fonctionnel individuel ; donc le syndrome extra-

pyramidal est contingent par rapport à l'évolution thérapeutique.

D'autre part, d'autres auteurs se demandaient si l'apparition d'un syndrome neurologique ne signifiait pas simplement que l'on atteint la dose efficace et la limite neuroleptique . Dans ce cas l'adjonction d'un antiparkinsonien neutraliserait-il une partie du produit. Et Kammerer écrivait à propos d'un cas que "les crises excito motrices jalonnent l'évolution de la cure, marquent chaque fois une phase progressive vers l'amélioration...les crises peuvent-elles ne pas être seulement redoutées, mais également utilisées dans un but thérapeutique.

Mais l'apparition de la Fluphenazine vint remettre en cause bon nombre d'hypothèses : les incidents aigus dyskineto - hypertoniques suivirent souvent avec une dose de départ, non encore efficace.

C'était introduire le paramètre très important qu'est la nature du neuroleptique. Et pour Lambert et Brousselle, le problème est bien différent selon que le neuroleptique est sédatif ou incisif. Il existe une relation entre l'activité cataleptique chez l'animal en laboratoire, et les propriétés antipsychotiques chez l'homme, et cela incita l'Ecole Lyonnaise à proposer une classification faisant des troubles extra-pyramidaux un des critères de sélection, en fonction de leur intensité, de leur rapidité d'installation. Et Lambert souligne que le sédatif est moins cataleptisant chez l'animal que l'incisif ; il existe même un antagonisme entre activités sédative et cataleptisante ; un neuroleptique à la fois cataleptisant et très parkinsonisant occupe une place centrale dans la classification. De plus soulignons, que les sédatifs, naturellement peu cataleptisants et donnant peu d'effets secondaires, surtout de type parkinsonoïde, sont actuellement employés à des doses moindres qu'au début : maintenant que

des produits "de droites" beaucoup plus actifs existent, avec les premiers on ne vise plus comme dans les années 55 un effet anti-psychotique. Aussi, avec des doses en règle plus faibles, les effets secondaires même parkinsonoïdes, sont plus rares.

En fait, sur le plan pharmacologique les principaux effets des neuroleptiques actuels (effet anti-psychotique, effet sur le système extrapyramidal, et effet entiémétique) sont reliés par leur interaction avec les récepteurs dopaminergiques du cerveau. Quoique les propriétés pharmacologiques soient inséparables, en clinique se pose la question : le syndrome extrapyramidal est-il essentiel à l'obtention d'une amélioration clinique ? Il est évident, d'après tous les auteurs que les plus actifs (en terme de rémissions) donnent le plus d'effets extra-pyramidaux. Il existe bien une correspondance entre l'aptitude du médicament à provoquer des effets et son action clinique. Cela donc ne fait plus de doutes, encore que l'apparition de nouveaux produits tels que le pimoside, l'oxypertine, la métiapine, à propriétés certaines à doses adéquates, et possédant très peu d'effets secondaires, doivent nuancer cette constatation.

Mais si cette correspondance activité anti-psychotique, activité neurologique est bien établie sur des bases pharmacologiques et cliniques, c'est alors le médicament qui est pris comme objet d'étude, et comme référence - cette notion est très importante comme nous le verrons. En tous cas, Lambert en 1960 écrit " le bilan est en faveur d'une étroite corrélation", ce qui reste toujours vrai bien qu'il y ait eu depuis une série de travaux aux résultats contradictoires. Dans une revue de la littérature mondiale, Ching Pia-Chien et Di Mascio estimèrent que ces résultats contradictoires découlent des faits suivants :

. Confusion dans la terminologie
. biais théoriques

. Insuffisances méthodologiques
. Insuffisances de données.

et l'on peut être tout à fait d'accord avec les canadiens Filotto, Bordeleau et Tetreault qui concluent qu'il existe bien une corrélation négative entre effets anti-psychotiques et effets neuroleptiques.

Il ne faut pas s'étonner que la corrélation soit négative : en effet le problème se pose en termes d'amélioration et de détérioration, soit le neuroleptique étudié comme unité expérimentale: plus un neuroleptique améliore l'état mental, plus il détériore l'état neurologique - moins il l'améliore - ainsi la corrélation est négative - Cette corrélation est unanimement acceptée.

Mais que se passe-t-il si le malade, ou un groupe de malades est considéré comme "unité expérimentale " (statistiquement parlant !) pour un seul neuroleptique à la fois ? Les conclusions ne portent plus sur l'ensemble des neuroleptiques, mais au contraire sur les malades qui ne reçoivent qu'un neuroleptique. Cette différence de perspective est fondamentale, elle seule permet d'estimer l'utilité réelle du syndrome neuroleptique pendant la conduite d'une cure. Existe-t-il une corrélation et de quel type, autrement dit les effets secondaires neurologiques sont -ils indifférents, nuisibles, ou bénéfiques et indispensables ?

Pour tenter de répondre et de mener à bien des études cliniques et statistiques les plus précises possibles, un certain nombre d'auteurs se sont efforcés de normaliser les critères d'appréciation de l'état extra-pyramidal. Ainsi parmi les techniques relativement objectives de détection des manifestations extra-pyramidales induites, citons - l'échelle de Simpson, aux données cotées de 0 à 4 pour 10 symptômes - l'échelle à 3 degrés de Haase, étudiant

rigidité, akinésie, akathisie, tremblement. Haase a aussi tenté de codifier l'étude de l'écriture, mouvements musculaires fins, mais très grande est la difficulté de quantification.

- L'échelle de Bordeleau, Tetreault, Elie est assez précise, s'intéressant à l'objectivation et à la quantification de certains paramètres traduisant soit l'indifférence psychomotrice, soit la présence de perturbations extra-pyramidales, soit enfin des manifestations végétatives (salivation).

Ils utilisent une échelle ordinale cotée de 0 à 3. Le bilan clinique tient aussi compte pour les troubles du tonus et de la kinésie soit de leur augmentation, soit de leur diminution par rapport aux résultats du sujet sain. Ainsi est-il possible d'individualiser différents edegrés d'hyper ou d'hypotonie et kinésie. D'où une lecture facile du bilan extra pyramidal (B.E.P.) où apparaissent les associations syndromiques et ventrales

- D'autres échelles d'évaluation existent

- Signalons encore qu'il existe d'autres méthodes objectives permettant d'évaluer d'une façon plus précise les manifestations extra-pyramidales : cinématographie, électro-myograpgie, refléxographie avec mesure du temps de réaction. Elles sont rarement employées.

Revenons donc aux travaux portant sur des séries de malades pris comme "unité expérimentale" pour un neuroleptique donné. Les résultats en sont contradictoires dans la littérature mondiale, mais d'autant moins qu'ils sont récents nous allons le voir :

Existe-t-il une corrélation ?

Pour Hasse : un médicament n'est essentiellement efficace

que si les doses entraînent des effets secondaires : c'est une condition sine qua non. Donc il y a bien corrélation négative : plus le malade s'améliore psychiquement, moins sa condition neurologique est bonne.

De même pour Denham : la corrélation est négative, et l'adjonction d'anti-parkinsoniens diminue l'efficacité de la cure.

BRUNE lui étudie un groupe de 26 schizophrènes traités soit par de la Thioproperazine seule, soit associée au trihexyphenedyl Il observe une meilleure évaluation chez les sujets présentant de discrets troubles extra-pyramidaux (micrographisme, rigidité), Cependant le correcteur n'a pas empêché l'amélioration clinique, au contraire, l'effet thérapeutique fut supérieur. Donc il existe une corrélation, mais positive entre les effets secondaires et l'amélioration clinique, et l'auteur souligne l'intérêt des anti-parkinsoniens.

Simson fait porter son étude sur l'emploi de la perphenazine chez 20 schizophrènes "chroniques" : il trouve une corrélation positive entre la sévérité des manifestations extra-pyramidales et l'amélioration globale des patients : les patients chez qui les effets extra-pyramidaux apparurent lentement et avec moins d'intensité eurent une amélioration plus complète que ceux aux symptômes très intenses, et qui commencèrent seulement à s'améliorer lors de la diminution des troubles neurologiques.

Pour Cole et Chyde : il y a absence de corrélation. Cela signifie : il n'est pas nécessaire de produire des effets extra-pyramidaux pour obtenir un effet anti-psychotique. Les deux effets sont indifférents l'un à l'autre.

Karn et Kasper concluent à l'absence de corrélation, ou même

que la présence de trouble n'est pas avantageuse (espérine avec perphen zine et métanesulfonate de benztropine)

Freyhan fait une revue des dossiers de 1015 schizophrènes et maniaco-dépressifs : il ne met pas en évidence de différence statistiquement significative, pas de corrélation.

Bishop réalise une étude à double issue chez 223 "schizophrènes chroniques". Comme la majorité des auteurs anglo-américains, il convient qu'il y a absence de corrélation entre les effets.

Goldman sur un dossier de 4030 malades conclue qu'il n'y a pas de corrélation, pas de différence significative entre le groupe "sans" manifestations parkinsoniennes, et le groupe "avec" (mais cet auteur pose à nouveau le problème d'une séméiologie infra-clinique, bien difficile à objectiver sans recourir à des examens complexes de "laboratoire").

Rajotte par contre estime qu'il existe une corrélation, et de type positif.

Les Canadiens Filotto, Bordeleau et Tetreault ont réalisé deux études comparatives à double issue chez des femmes "schizophrènes chroniques" en utilisant d'une part le Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) pour évaluer l'évolution de l'état psychique, et leur échelle BEP (Bilan extra-pyramidal) par l'état neurologique. Ainsi leurs travaux sont aussi objectifs que possible, et parmi les plus précis et rigoureux. Or ils n'ont découvert aucune corrélation significative permettant de conclure si le malade considéré comme unité expérimentale, l'amélioration de l'état mental est statistiquement reliée à l'état neurologique ou à la détérioration de celui-ci.

Bien au contraire, quand certaines corrélations sont signifi-

catives (c'est-à-dire que certains items de l'échelle d'évaluation BEP, considérés isolément, peuvent être correllés au BPRS) elles démontrent que pour un neuroleptique donné, l'amélioration de l'état mental est en relation avec l'amélioration de l'état neurologique. Dans une autre étude, Bordeleau et cault, associés à Elie cette fois, arrivent à des conclusions analogues : Il est impossible de retrouver une corrélation globale. Si elle elle est trop faible pour être discr minée par la méthode employée et les effectifs utilisés. Par contre on peut mettre en évidence des corrélations positives, partielles, contredisant donc l'hypothèse de recherche.

Ainsi les auteurs Canadiens, au terme de leurs travaux sont affirmatifs : e pratique, il n'est donc pas nécessaire de provoquer des effets secondaires extra pyramidaux.

Par contre Lambert en 1973, dans l'Encéphale, écrit dans un historique de la question "La confirmation d'une relation entre :

1. L'intensité de l'imprégnation neuroleptique
2. L'amélioration des résultats thérapeutiques
3. et surtout la multiplication des syndromes

à allure extra-pyramidale fut dès lors établi " Donc cet auteur semble continuer à partager cette opinion.

Dans cette brève revue, nous avons donc constaté une évolution historique, mais aussi la persistance de divergences quant à l'utilité ou la signification du syndrome neuroleptique. Il est bien établi que les neuroleptiques les plus "incisifs" provoquent le plus d'effets neurologiques : la pharmacologie le confirme, qui en fait un test d'activité, donc de sélection et de classification des produits. La clinique aussi, encore que les cas de la fluph azine ou du Pimoside n'éclairent guère les idées. Répétons-le, surtout

avec les principes les plus actifs, il existe presque toujours quelques troubles extra-pyramidaux. Mais comme nous l'avons vu, si l'on considère le malade, son évolution et non plus les neuroleptiques avec les symptomes comme critères d'efficacité et tests de classification, l'on peut être affirmatif : le syndrome neuroleptique, surtout dans ses formes majeures, n'est guère utile, en tant que tel à l'amélioration de l'état psychique du malade. Il semble au mieux ne jouer aucun rôle, et même pour certains avoir une incidence fâcheuse sur la bonne marche thérapeutique.

Nous croyons donc pouvoir conclure en citant Porot "le temps est révolu où l'on pensait qu'il était nécessaire, pour que le neuroleptique soit efficace, qu'il donne de tels effets secondaires".

Une cure efficace peut parfaitement être menée, avec, autant qu'il est possible, le minimum d'effets secondaires.

Alors faut-il traiter les manifestations neuroleptiques neurologiques avec les correcteurs anti-parkisoniens ? Faut-il prévenir leur apparition par une administration systématique de produits antiparkinsoniens ? Faut-il traiter par les anti-parkinsoniens, en sachant que statistiquement ils semblent favoriser les évolutions - vers les dyskinésies tardives, mais que dans certains cas individuels, l'absence de traitement favorisera la pérénisation des troubles ?

DEUXIEME PARTIE

LES ANTIPARKINSONIENS

I. HISTORIQUE

Dès 1874, CHARCOT allégant les signes végétatifs correspondants à une hyperactivité para-sympathique introduisit le premier les alcaloïdes de la belladone dans le traitement de la maladie de Parkinson.

En 1910 Gowers recommanda la Scopolamine comme thérapeutique efficace de la rigidité, de la maladie de Parkinson, puis l'Hyosciamine, plus active que l'atropine;mais leur toxicité était élevée.

C'est en 1946 que débuta l'ère des anti-parkinsoniens de synthèse dont le nombre ne cessa de croître jusqu'à maintenant (atropiniques de synthèse, dérivés de la piperidine,antihistamiques de synthèse dérivés de la phénothiazine ou de la glutatimide)

Ils furent commercialisés dans les années 49-50 pour les premiers, et précédèrent donc l'apparition des neuroleptiques. Avec ceux-ci, ils connurent un nouvel essor. Deniker au Congrès de Nice (1955) signala les effets bénéfiques du trihexyphenidyle.
Très vite aussi la benzatropine méthanesulfonate fut employée.
De nombreuses études sur leur utilisation en psychiatrie, comme correcteur des composantes du syndrome neuroleptique, leur furent consacrées. Les neuroleptiques "incisifs" dits antipsychotiques, aux effets extrapyramidaux marqués renforcèrent leur utilisation.
Mais quels qu'ils soient, l'efficacité de ces produits demeurait particlle. Ils n'étaient pas également actifs sur la rigidité, le tremblement, l'akinésie, les troubles végétatifs, la sialorrhée, les dyskinésies tant de la maladie de Parkinson, des autres syndromes Parkinsoniens, que du syndrome neuroleptique. C'est pourquoi la chirurgie stéréotaxique se développa, mais ne fut évidemment

pas préconisée dans les syndromes iatrogéniques, c'est pourquoi l'introduction de la L.Dopa et de l'Amantadine suscita les espoirs que l'on sait. La découverte de la L Dopa fut la conséquence logique d'une longue série de travaux chimiques, et les effets de l'Amantadine, produit anti-viral, furent reconnus fortuitement, nous le reverrons. Mais bien vite l'on s'aperçut que ces deux substances, merveilleusement actives en cas de maladie de Parkinson, était d'un usage dangereux en psychiatrie, à cause d'une part d'une recrudescence de la symptomatologie psychiatrique, d'autre part de la survenue de troubles dyskinétiques plus ou moins tardifs. De nombreux essais eurent lieu cependant. Ils ne furent guère encourageants en général. C'est ainsi que l'emploi des produits antiparkinsoniens classiques de synthèse s'est encore développé, et parfois systématisé dans un but prophylactique. Ce qui n'est pas sans inconvénients, non tant par leurs propres effets secondaires, que par leur utilisation toxicomaniaque de plus en plus répandue et par le risque qui semble important de dyskinésies chroniques. Ces antiparkinsoniens classiques restent néanmoins indispensables, donc précieux, mais leur mode d'administration aurait fort besoin d'être un peu mieux normalisé et codifié.

Actuellement les recherches pharmaceutiques se centrent principalement sur la mise au point de forme retard ou plutôt à délitement intestinal étalé dans le temps, ou à libération progressive sous forme injectable (plus qu'à métabolisme lent.)

2. LES PRINCIPAUX ANTIPARKINSONIENS DE SYNTHESE

Nous allons très rapidement passer en revue les différents antiparkinsoniens de synthèse de la pharmacopée, sans omettre de signaler que de nombreux produits ont été essayés comme correcteurs des syndromes neuroleptiques tels les barbituriques, la caféine, la mégémide, les amphétamines... etc... Par exemple LASSAGNE, GARIGUES et PLAS ont eu la surprise de voir des symptômes extra-pyramidaux céder à un nombre restreint d'injections d'amphétamines et ne pas réapparaître.

Surtout soulignons l'intérêt des autres neuroleptiques comme correcteur, nous avons déjà évoqué ce fait d'apparence paradoxale, l'intérêt d'associer un neuroleptique sédatif à un composé incisif, les essais thérapeutiques dans les dyskinésies tardives des neuroleptiques à part potentielle cataleptique, et aussi celui de la promethazine, qui n'est en fait que la plus ancienne des phénothiazines, dans le traitement des crises excitomotrices par exemple.

Il existe plusieurs grandes familles chimiques, mais dont les propriétés sont en fait voisines.

- Les dérivés de la phénothiazine.

. La diethazine ou Diparcol* : c'est le chlorhydrate de (diethylamino-2-éthyl) 10 phenothiazine. Elle fut étudiée dès 1946 par Sigwald sur les troubles de la Maladie de Parkinson.

Sa posologie varie de 150 mg à 1,5 g per os . Active sur la rigidité, sur certains troubles dyskinétiques, elle a pour désavantage de provoquer parfois une certaine somnolence. Elle est

également présentée sous forme injectable (250 mg), souvent utilisée :

- La Profenamide ou Parsidol*, encore appelé selon les pays ethopropazine ou isothazine. C'est le chlorhydrate de (diethylamine 2 propyl) 10. phénothiozine.

Per os, s'emploie à des doses de 100 à 500 mg

Il existe une forme injectable.

Il est actif principalement sur la rigidité, et aussi sur le tremblement (Sigwald)

Ces deux produits, ont, il faut y insister l'immense avantage de ne pas provoquer de phénomènes psychodysleptiques majeurs (hormis parfois un certain onirisme, une certaine baisse de la vigilance avec sub-confusion à trop forte dose, chez des sujets sensibles). C'est un point important si l'on tient compte de l'expansion de la vogue toxicomaniaque.

- La série du Trihexyphénidyle : les dérivés de la pipéridine.

. Le chef de file en est le trihexyphenidyle ou Artane* c'est le chlorhydrate de cyclo-hexyl-1(phenyl-1 (piperidyl) 3 propanol 1.

Per os, sa posologie varie entre 4 et 20 mg selon les praticiens. Il existe une forme injectable.

Il est surtout actif sur l'hypertonie et les tremblements. Son action dans les syndromes parkinsonoïdes est souvent spectaculaire. C'est ce qui explique sa très large utilisation actuelle.

Malheureusement son usage comme psychodysleptique se généralise aussi.

- La Kemadrine" ou Procyclidine et le chlorhydrate de cyclo-hexyl 1 phenyl 1 (N pyrrolidyl) 3 propanol.

Sa posologie est de 10 à 30 mg, ses effets analogues à ceux de l'Artane*.

. La Clofénétamine ou Keithon* : chlorhydrate de l'éther parachloro- α methyl benzhydryl - B diethyl amino éthylique :
Sa posologie est de 100 à 300 mg.

. Le Bipéridène ou Akinophyl ou Akineton est le 3 piperidono 1 phényl - 1 bicyclo heptenyl
Sa posologie est de 6 à 12 mg.

Le Bipéridène connaît actuellement un regain d'intérêt du fait de sa présentation sans partie "retard" - Il est ainsi le premier produit commercialisé sous cette présentation en France, mais est utilisé en Allemagne, depuis longtemps. Son originalité résulte d'un adjuvant de compression dans la fabrication : l'alcool stearylique ; le délitement intestinal est ainsi retardé ou prolongé. La durée d'action d'un comprimé est dans 50% des cas de 18-24 heures et des 25% des cas atteint 48 heures.

Dans son expérimentation Kammerer trouve 80% de bons et très bons résultats, surtout sur l'hypertonie.
Dans la majorité des cas, un comprimé dosé à 4 mg suffit, parfois deux sont nécessaires. Ainsi le malade est libéré de l'astreinte de prises multiples dans la journée. C'est très appréciable en ambulatoire, chez un malade réadapté et réinséré socio-profession-

nellement. Mais il faut signaler un inconvénient : des accès confusionnels se produisent parfois avec des doses d'un seul comprimé : en effet le délitement est variable dans sa rapidité selon les individus et l'alimentation ; ce qui peut entraîner des libérations rapides avec surdosage, ou au contraire une libération incomplète.

- Très proche du Bipéridène est le Piridinol ou Parks 12*, administré à des doses de 5 à 30 mg.

. Rappelons enfin la Taumidine ou Bamipine* au Soventol" ou chlorhydrate de benzy-anilino-méthyl-piperidien.

Antihistaminique, aux propriétés voisines, actif sur le tremblement, sa posologie est de 25 à 50 mg.

- La cycrimine ou Pagitane (5 à 20 mg)

- La famille des dérivés du benzhydryl ou diphenhydramine, anti-histaminique.

L'orphenadrine ou Dissipal* (ou méphénamine) est également très employé. C'est le chlorhydrate du β diméthyl amino ethanol 2-méthyl-benzhydryl éther. Cet ether aminé est très actif sur l'hypertonie, un peu moins sur le tremblement et l'akinésie, ainsi que sur les dyskinésies précoces. Il est habituellement prescrit per os à la dose journalière de 50 mg à 300 mg. Malheureusement, comme pour la série de produits précédente, et ainsi que dans les autres dérivés dans cette série, il est euphorisant et à forte dose psychodysleptique. D'où, là encore,

le risque d'un usage toxicomaniaque. Signalons au passage, qu'étant donné ses vertus d'anesthésique de contact, il entre dans la composition d'un médicament proposé aux ulcéreux, l'Estomul*, soit 30 mg par comprimé, associé à de l'aluminate Bismuth, à de l'oxyde de magnésium, à du codirel gel ; 2 à 6 comprimés sont préconisés quotidiennement.

Si l'on considère le risque d'accoutumance et de toxicomanie, les effets secondaires et neurologiques, aux impacts sur les noyaux gris centraux, le fait qu'elle ne soit inscrite à aucun tableau, cette présentation pharmaceutique est pour le moins discutable.

La Clofénétamine ou Keithon* au chlorphénoxamine serait plus sédative et amiolytique, mais moins active. Posologie de 100 à300 mg.

La Benztropine ou Cogentine* est également fréquemment prescrite, c'est le méthane sulfonate de diphenyl-méthoxy - 3 - tropane. Ce produit est donc la combinaison de deux molécules : une partie tropinique et une molécule de diphenhydramine. Les propriétés sont donc anticholinergiques antihistaminiques anesthésique local, etc... etc..., mais l'effet psychotonique serait moindre, il y aurait un léger effet "retard", d'ordre métabolique.

Sa posologie est d'environ 2 à 12 mg par jour. On en rapproche l'éthybenzatropine ou Ponalide, lui aussi très utilisé, surtout par voie parentérale, devant des manifestations aiguës, impressionnantes ou rebelles. Il peut être injecté IM ou IV, et est présenté en ampoules de 1 et 5 mg.

Per os l'on administre de 5 à 30 mg.

- Rappelons que furent utilisés aussi, mais plus per os, des médicaments différents tels :

- le caramiphène ou Parpanit* (ester aminé du chlorhydrate de phényl I cyclo pentyl carboxylate de diethylamine 2 éthyle) actif sur la rigidité aux doses de 30 à 300 mg par jour.

- ou encore la phenglutarimide ou aturbane*, dérivé de l'acide glutarique (chlorhydrate de 2 diethylamino éthyl α phenyl glutarimide) actif, plus ou moins, sur le tremblement et l'hypertonie (10-30 mg).

A l'étude est le chlorhydrate de tropatépine ou Lepticur*, actif sur certaines dyskinésies aiguës.

Ainsi les produits proposés sont fort nombreux. Bien d'autres ont été essayés, soit en France, soit dans d'autres pays. Seuls 4 ou 5 de ceux que nous avons cités ont connu un réel succès en France. Ils appartiennent tous à l'une des trois grandes familles, phénothiazinique (et rappelons que paradoxalement bien d'autres neuroleptiques peuvent être utiles comme correcteurs), dérivés de la piperidine, dérivés du benzhydryl. D'autres n'ont pas connu la même faveur et ont été ou sont sur le point d'être retirés du marché. Mais comme tenu de l'accroissement considérable du nombre de malades neuroleptisés, des produits nouveaux toujours issus des mêmes familles cliniques et ayant des propriétés analogues, sont à l'étude ou sur le point d'être commercialisés. Les effets de ces anti-parkinsoniens de synthèse sont assez irréguliers et se manifestent surtout sur l'hypertonie du syndrome parkinsonoïde, nous le reverrons, mais sont moins nets sur tremblement, akinésie, et veriables selon les dyskinésies.

Mais leur essor commercial, au moins pour les principaux, ne se dément pas, étant donné les inconvénients de l'amantadine et de la L.dopa, que nous étudierons plus loin. Et l'on cherche à mettre au point des produits "retards" à libération échelonnée, qui ont des avantages et des inconvénients.

METABOLISME - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Le métabolisme des antiparkinsoniens de synthèse est très mal connu. Les études sont fragmentaires, assez rares, les résultats isolés, peu probants ou contradictoires, les hypothèses nombreuses. L'on sait encore peu de choses sur leur rôle biochimique, leur catabolisme.

Bref les connaissances sont même moins assurées que pour les neuroleptiques. Et GINESTET en 1973 pouvait écrire : "Les relations entre antiparkinsoniens anticholinergiques et neuroleptiques sont mal connues".

Bien sûr ils agissent au niveau du système extra pyramidal, avec point d'impact striopallidal, au niveau de noyaux gris centraux. Une activité anti-cholinergique centrale donc est probab' (avec intervention dans la régulation de la "balance" dopamine-acetylcholine. Nous ne rentrerons pas plus avant dans l'explication de mécanismes biochimiques encore bien incertains.

Nous nous contenterons donc de rappeler les principales propriétés pharmacologiques de ces produits, la plupart de celles que nous citons étant communes aux antiparkinsoniens que nous avons mentionnés, mais à des degrés divers, variables.

Une propriété est à mettre au premier plan : l'action para - sympathicolytique : ces médicaments sont tous des anticholinergiqu.. (c'est-à-dire qu'ils sont contre-indiqués en cas de glaucome ou d'hypertrophie prostatique). Cette action anti-cholinergique est sans doute le dénominateur commun de leur activité anti-parkisonienne.

Pharmacologiquement ils antagonisent les manifestations induites chez la souris par l'injection d'oxotremorine (tremblement, hypothermie) ; cet effet est curatif et préventif. Ils antagonisent aussi les manifestations provoquées par l'injection de nicotine (tremblement) ainsi que les convulsions de l'eserine.

L'action anticholinergique centrale, serait maximale au niveau de la région ventro-caudale du diencéphale. D'autres actions antrales se manifestent par :

- une action analeptique : fréquence respiratoire, rythme cardiaque, peuvent s'accélérér selon les doses
- action sur les réflexes spinaux
- augmentation de la vigilance : chez les souris les réactions sont plus vives.
- action antidépressive expérimentale contre la réserpine : augmentation de la motilité après administration réserpinique.
- augmentation de la température
- lutte contre le problème de conditionnement de la réserpine.

L'action psychotrope chez la souris peut être mise en évidence par l'étude de la motilité, pour le "test d'évasion", par le test de 4 plaques.

- l'interaction avec les barbituriques entraîne généralement une légère inhibition du sommeil, ce qui correspond à une action stimulante,et d'ailleurs certaines études sur le métabolisme des acides aminés cellulaires ont montré une élimination accrue extra cellulaire des acides glutamiques et gamma-amino butyriques, ce qui entraînerait une transmission plus rapide de l'influx dans le

système nerveux central et donc témoignerait partiellement de l'action stimulante (hypothèse)

- L'interaction avec la dexamphétamine :

Pour les stéréotypies, de petites doses sont nettement potentialisées, par l'orphenadine par exemple.

Pour la toxicité de groupe, l'incidence est faible en général.

- Action anticataleptique par rapport à l'action de la prochlorpemazine.

- Quant à une action anti-convulsivante s'opposant à celles des électro-chocs, du pentetrazol et de divers autres produits (Flurostyl, strychnine, tryptamine) elle est variable selon les médicaments et leurs familles.

- Des hypothèses et certains travaux font état d'une action sur la M.A.O.

L'action anticholinergique périphérique est nette, mais plus ou moins intense selon les produits.

Elle se traduit par : - chez la souris une action mydriatique
- une action spasmolytique avec baisse de la motilité intestinale, donc de la rapidité du transit intestinal.
- diminution de la secrétion salivaire (s'opposant à la Pilocarpine)

En pharmacologie, on utilise souvent pour quantifier cette action périphérique, soit le test de la lacrymation sanglante chez

l'animal, soit l'étude de la frémation de la toxicité due à la néostigrine.

Des effets ganglioplégiques périphériques sont parfois notables.

- Parmi les effets pharmacologiques, citons encore l'action anti histaminique, plus intenses dans les dérivés de la diphenhydramine.

- l'action anesthésique locale pour la série de benzhydryl.

En clinique humaine, l'action euphorisante et de lutte contre l'anxiété est évidente. Il y aurait même une légère action thymo-analeptique) mais jamais avec inversion vraie de l'humeur. Cette action stimulante et euphorisante, jointe à l'action contre les effets végétatifs des neuroleptiques permet parfois d'assister à "un véritable réveil psychomoteur".

LES EFFETS SECONDAIRES

Ces remèdes contre les effets secondaires d'autres médications ont... leurs propres effets secondaires !

Certains sont fréquents, d'autres moins ; certains sont bénins, d'autres sont graves. La plupart de ces manifestations sont dues aux propriétés anticholinergiques, d'autres aux propriétés stimulantes centrales. En fait, ces médicaments sont la plupart du temps bien tolérés, trop bien même, à cause justement de cette propriété stimulante et euphorisante ; ce qui est à l'origine des toxicomanies dont il faut parler dans ce chapitre.

Parmi les troubles mineurs et presque constants, on peut citer la constipation, les troubles de l'accomodation, et surtout la sécheresse de la bouche.

Ce sont de banals troubles atropiniques, et qui renforcent certains effets secondaires induits par les neuroleptiques. Ils sont donc loin de les corriger ! Mais parfois l'amblyopie peut être majeure, et l'on a décrit des cas de paralysie pupillaire à l'accomodation avec mydriase permanente, due à la chlorpromazine.

De même la sécheresse de la bouche peut être très gênante, voire grave et rebelle. La chimiothérapie psychotrope dans son ensemble est actuellement la première cause des asialies (P.Laudenbach). Il arrive qu'une asialie majeure entraîne de sérieux troubles de l'alimentation, d'autant que peuvent s'associer nausée et vomissements (avec les atropiniques).

Très rarement l'action spasmolytique intestinale confirme à l'ileus paralytique, surtout si en plus des neuroleptiques le

matient reçoit des antidépresseurs tricycliques.

- Des vertiges sont assez courants et banals.

- Des cas de diminution de la force musculaire ont été signalés, parfois une augmentation de la difficulté à se tenir debout et à marcher.

- Avec les dérivés phénothiaziniques, les reflexes ostéotendineux peuvent être ralentis.

- les antiparkisoniens ont parfois été incriminés dans la reprise ou l'exagération du tremblement ; et l'on a même noté l'apparition de phénomènes parkinsonoïdes.

Surtout, leur administration à dose élevée et au long cours favorise statistiquement (et uniquement statistiquement, car chacun connaît des malades chroniques à qui la prise de correcteur est indispensable faute d'une dégradation spectaculaire de l'état neurologique et par voie de conséquence du tableau psychiatrique) l'apparition de dyskinésies tardives.

- Des rashes allergiques sont possibles, avec les atropiniques, s'accompagnant d'anhydrose

- L'action d'excitation psychique peut atteindre tous les degrés. Les moindres sont une sub-euphorie, une sensation de "mieux", une insomnie. Mais parfois aggravation ou apparition d'une instabilité psychomotrice en témoignent. Naturellement les maniaques sont particulièrement sensibles à cette action psycho-stimulante ; cela se traduit parfois par une réaction euphorique et d'exaltation plus ou moins agitée. A l'opposé chez le déprimé, les antiparkisoniens n'entrainent que rarement une recrudescence anxieuse ; au

contraire ils semblent anxyolytiques et plutôt favoriser un certain vécu d'optimisme.

- A doses importantes, mais parfois modérées, et le terrain semble jouer un rôle, il peut survenir un état confusionnel. C'est assez rare, mais alors remarquable - Et classiques sont les syndromes confusionnels dus à l'association trihexyphenidyl - clomipramine. D'autres tricycliques et d'autres antiparkinsoniens peuvent évidemment être en cause.

- Les antiparkinsoniens, il faut le répéter, peuvent être puissamment psychodysleptiques, selon, là encore, dose et individu. Ainsi, au cours d'une cure apparemment bien conduite et sans problème a-t-on quelquefois la surprise de constater l'émergence d'une bouffée oniroïde plus ou moins confuse, puis d'une recrudescence délirante plus ou moins aiguë, plus ou moins durable. Les caractères de ces bouffées oniroïdes aiguës sont analogues à celles des intoxications atropiniques. Un sevrage brutal peut être à l'origine d'un tel syndrome confuso-onirique.

Enfin la tension artérielle peut être majorée ou diminuée, les fréquences cardiaques et respiratoires n'étant pas en règle, affectées aux doses usuelles.

Quant à la biologie, des études systématiques ont montré qu'il n'y avait pas de modification des constantes humorales et rénales, pas d'atteinte de lignées sanguines.

Les accidents aigus de surdosage ne sont pas exceptionnels, soit au cours d'une expérience toxicomaniaque, soit dans une tentative suicidaire, rarement à la suite d'une erreur, ou d'une intolérance particulière. Rappelons le problème créé parfois par

la variation de vitesse du délitement intestinal des produits "retards". Le tableau est celui d'une intoxication atropinique et/ou antihistaminique.

Les premiers signes en sont : vertiges, faiblesse musculaire, sécheresse de la bouche, troubles visuels, palpitations, nausées, vomissements, céphalée, dysurie engourdissement des doigts, dysphagie, quelquefois rashes cutanés, mydriase. Bientôt s'installe un grand tableau de dépression du système nerveux central, précédé ou suivi d'excitation, de confusion, de manifestations neuropathiques diverses. Ataxie, troubles de l'équilibre et de la motricité sont habituels.

Bientôt s'instaurent des hallucinations visuelles, le délire, des convulsions, un état d'apathie, des convulsions pour parvenir au coma dans un grand désordre neuro-végétatif, avec hyperthermie, troubles tensionnels, cardio-respiratoires, arrêt du transit intestinal, anhydrose etc...Le traitement de ces grandes intoxications est difficile et aléatoire. Il comporte une injection de 1 à 2 mg de prostignine (S.C. ou I.V.) parfois renouvelée une à deux heures plus tard, et des mesures symptomatiques, tel lavage d'estomac si le patient est conscient, parfois administration d'un barbiturique d'action brève (cela est très discuté) contre un état d'excitation. Il faut éviter tout ce qui favorise les convulsions. La réfrigération est de mise s'il y a une hyperthermie, des vasopresseurs en perfusion obligatoires en cas de collapsus cardio-vasculaire.

Une utilisation toxicomaniaque constitue l'un des risques majeurs lors de l'administration d'antiparkinsoniens de synthèse, en raison de leurs effets psychostimulants, psychodysleptiques, et euphorisants. Bien vite les patients attribuent le mieux qu'ils

ressentent à ces produits, qui améliorent à la fois les troubles physiques dus aux neuroleptiques, et la sensation de "mal être" psychique provoqué par ces mêmes neuroleptiques, faite d'angoisse, d'apathie, de perturbation des fonctions supérieures, de somnolence, de dépression etc... Donc les antiparkinsoniens, en particulier Trihexyphendyle et orphenadrine osont "les bons médicaments" (sauf pour quelques sujets qui ont entendu parler, ou été témoins d'un tel usage et qui expriment la crainte d'être "drogué").

De plus, des sujets même non traités par les neuroleptiques connaissent de plus en plus les effets de ces antiparkinsoniens. Ils font partie de l'arsenal des milieux de jeunes toxicomanes. Dans les institutions psychiatriques, et à l'extérieur, ils sont l'objet de trafics, d'échanges, de rétention, voire de vols. Périodiquement l'on découvre, et c'est un problème très actuel et inquiétant, dans les hôpitaux et centres psychiatriques de véritables réseaux de distribution et de revente de ces produits, organisés par certains patients. En dehors des institutions, cette intoxication reste rarement isolée, elle rentre dans le cadre d'une polytoxicomanie médicamenteuse, amphétaminique, barbiturique, quinazolonique avec souvent appoint éthylique, voire même de haschich ou de L.S.D.

L'importance réelle de cette "nouvelle vague toxicomaniaque" reste à apprécier. Des évoluations précises sont bien difficiles à mener. Malheureusement cette nouvelle forme d'intoxication semble pleine d'avenir, faute de moyens de contrôle rigoureux (rappelons que le trihexyphenidyle dans sa présentation à 2mg n'est inscrit à un tableau que depuis peu).

Il faut remarquer que seuls les dérivés de la phénothiazine, profenamide et diethazine ne paraissent pas présenter de tels risques.

Le polymorphisme des tableaux cliniques provoqués par les intoxications avec les dérivés des deux autres familles cliniques est important, fonction de la variabilité des doses ingérées, du rythme des prises, de l'association, de l'état de la personnalité. L'introduction de ces substances dans les milieux de toxicomanes date environ de 1970, par des voyageurs étrangers "nordiques", mais aussi par des patients ayant été traités en institution psychiatrique.

A dose normale de trihexyphenidyle et d'orphenadrine, qui sont les plus souvent en cause, l'on constate, nous l'avons dit une simple action psychostimulante centrale, quelques effets atropiniques ; il est probable que l'action hallucinogène et euphorisante ne fut découverte que secondairement à un abus occasionnel. A doses plus élevées, les effets para-sympathicolythiques périphériques sont importants (mydriase, asialie, constipation, léger effet paralysant après ingestion massive), mais évidemment ils n'entraînent jamais le rejet de la drogue.

Les tableaux cliniques sont différents selon qu'il s'agit d'une intoxication chronique, ou d'une intoxication aiguë.

G. PASCALIS, JP DELISLE, B. CHAUVOT et L. MAES (REIMS) ont étudié particulièrement ces différences. Sur six observations il s'agissait de trois jeunes toxicomanes hospitalisés en urgence pour syndrome confuso-onirique avec forte composante hallucinatoire. Mais parfois, nous l'avons dit ces intoxications aiguës résultent d'une tentative de suicide chez un sujet toxicomane ou non. Par rapport à la fréquence de telles intoxications, le nombre des hospitalisations reste peu élevé. Il s'agit souvent d'expériences collectives et le sujet est alors "pris en charge" par le groupe. L'hospitalisation peut être le fruit de la demande de

parents, légitimement inquiets, ou de l'intoxiqué lui-même, au décours du "voyage", souvent à cause de "flash back ". Certains se font hospitaliser à distance de toute intoxication, dans un grand syndrome dépressif, un état de véritable détresse existentielle et psychique. Souvent cette "demande", chez des personnalités limitées, est surtout d'une réassurance plutôt que d'une désintoxication. Dans ce cas, la prescription d'antiparkinsoniens avec les neuroleptiques est dangereuse, pouvant faire réapparaître les troubles observés au cours des intoxications aiguës, ce qui évoque une accoutumance.

Enfin il existe des intoxications chroniques, avec quelquefois présentation de confusion mentale chronique avec bradypsychie, troubles de la mémoire, de l'attention et du sommeil.

La pharmacodépendance aux antiparkinsoniens est particulière. Elle est proche de celle due aux hallucinogènes avec en plus une action stimulante et euphorisante spécifique, et est voisine de celle des amphétamines. On ne peut parler de toxicomanie au sens strict du terme. Il n'existe ni invincible désir, ni tendance à accroître les doses, ni dépendance physique avec assuétude. Dans certains cas après abus répétés, mais non obligatoirement, il survient une dépendance psychique.

Nous l'avons dit, l'utilisateur est en règle un jeune adulte ou adolescent avec antécédents psychopathologiques, et usage au cours d'une polytoxicomanie.

Les modalités de l'expérience sont relativement stéréotypées (Pascalis, Delisle, Chauvot et Maes)

L'expérience se fait généralement en groupe, le groupe vécut

un lien commun ayant une fonction de réassurance permanente pour le sujet, afin de lui éviter de "devenir fou", de "se flipper"!

La prise est orale, souvent partie d'un cocktail médicamenteux. La dose est variable de 25 à 100 mg pour le trihexyphenidyle. L'utilisation de la voie veineuse est plus rare. Le "voyage" commence très rapidement 15 à 20 minutes après la prise orale. Il comporte plusieurs phases avec des perturbations somatiques associées :

- D'abord une phase d'euphorie passive où "cool" pendant laquelle le toxicomane ressent des sensations analogues à celles provoquées par les amphitamines, avec bien-être, hyperlucidité, visions colorées ou chaudes ;

- une période confusionnelle, avec activité automatique et amnésie totale.

- une phase proprement hallucinatoire, affectivement désagréable, voire terrifiante avec illusions et hallucinations partielles, visuelles et auditives, des troubles psycho-sensoriels à type de cénesthésies, idées délirantes (effet "parano") expériences de dépersonnalisation (plus rares). Au stade des troubles de la conscience sont maximum, avec désorientation tempore spatiale, réalité floue, étrange : ceci correspondant à un tableau confuso onirique proche du délirium tremens.

Il faut noter que cette phase hallucinatoire peut durer de 24 à 72 heures.

- La quatrième phase est celle du retrait sur soi, "para-autistique", avec indifférence au monde et aux personnes. Elle est plus ou moins longue.

La récurrence spontanée des phénomènes hallucinatoires et confusionnels, s'observe huit à dix jours après une prise importante, véritable "flash-back !".

- Quant aux troubles somatiques, ils sont de type atropinique, ainsi que nous l'avons vu. Après une intoxication importante, il persiste tremblements des extrêmités, vertiges, asthénie intense, mais,il n'y a pas de dépendance physique. Cependant après des prises répétées, l'on peut observer une certaine accoutumance n'impliquant pas une augmentation des doses.

En dehors d'un emploi à visée autolytique, la prise en groupe ne conduit que rarement à des actes impulsifs, suicidaires.

Par contre, elle aggrave les désordres psychiques présentés par ces jeunes, psychopathes ou prépsychotiques. On retrouve souvent certains traits dans leur personnalité : fragilité, immaturité, infériorité, sentiment de manque de puissance plus ou moins conscient. Les antiparkinsoniens loin d'apporter évasion, réassurance, identification à soi-même, accentuent tel ou tel trait pathologique, et crèe assez précocement un syndrome déficitaire associé à des remaniements de la personnalité. Certains auteurs ont pu ainsi parler de "pharmacopsychose".

En conclusion, le problème des toxicomanies aux correcteurs antiparkinsoniens est loin d'être négligeable. Il est même grave. Ceci doit inciter à une plus grande prudence, à une plus grande modération et à une vigilance accrue lors de leur prescription.

MALADE ET CORRECTEUR

Nous serons brefs. En effet, comme nous l'avons vu, en raison de ses effets euphorisants, psychostimulants, voire psychodysleptique, le correcteur est en règle le "bon médicament". Il apaise, il rend plus gai, il stimule, il lutte contre l'apathie et l'aboulie due aux neuroleptiques, il procure une sensation de bien-être à la fois par son action sur les troubles neurologiques et somatiques, et sur l'excitation psychique qu'il entraîne ; il permet, de façon très immédiatement perceptible de lutter contre le vécu dépressif dû aux médicaments, à la maladie, à la prise de conscience plus ou moins nette de celle-ci et à la blessure narcissique qu'elle entraîne.

Et Bailly-Salin a pu écrire à propos de l'orphenadrine (mais cela est aussi vrai pour le trihexyphénidyle et d'autres) qu'il est le médicament qui a "la cote d'amour". - "C'est lui qui est absorbé par les malades qui refusent les autres médications, c'est lui qui est sélectionné par les malades auxquels on laisse le choix de la médication".
Des expériences précises l'ont démontré. Et nous avons évoqué le risque d'un usage toxicomaniaque, et tous les cliniciens connaissent des patients en ville qui ont abandonné depuis longtemps leurs neuroleptiques, sauf parfois pour dormir, et qui continuent de se gaver fidèlement de correcteurs.

Il faut quand même nuancer ce tableau : il existe trois catégories de malades, la plus nombreuse comprend les patients précédemment décrits ; la seconde un certain nombre de personnes que l'ingestion d'antiparkisoniens laisse tout à fait indifférentes ; la troisième, qui n'est plus rare, des sujets qui ont entendu

parler des toxicomanies aux correcteurs, et qui sont alors très réticents à la prise de ces médicaments, dont la prescription, redoutée plus encore que celle des neuroleptiques, confirme que l'on veut les droguer. Artane * ou Dissipal égale drogue !

Quand l'on interroge les patients psychotiques prenant depuis longtemps des antiparkinsoniens, ceux-ci sont rarement considérés comme des correcteurs, mais plus comme des antidotes, antagonisant partiellement les neuroleptiques. Le neuroleptique est vécu comme dangereux, l'antiparkisonien "combat" le danger.

Quant aux équipes, leur méconnaissance des propriétés des anti-parkisoniens est le plus souvent importante . Ce qui est souvent exprimé, c'est la qualité de correcteur udu tremblement, ce qui justement est mal contrôlé par les anti-parkinsoniens de synthèse. Fréquemment l'on voit dans ces produits des pilules à distribuer, prescrites pour des raisons assez mystérieuses . Les infirmières et infirmiers connaissent bien l'existence des dyskinésies aiguës, de par leur caractère spectaculaire. Quand elles ne sont pas étiquettées "hystériques", elles sont imputées à juste titre aux neuroleptiques. C'est ainsi que les antiparkinsoniens injectables, eux, avec leur efficacité souvent rapide, sont mieux connus, plus appréciés, leur prescription est même parfois suggérée devant tel tableau plus ou moins angoissant, ou gênant.

Ainsi, un travail d'information des équipes semble souvent souhaitable. La cure n'en sera que mieux conduite, et la prise en charge meilleure.

Dans le cas des neuroleptiques dits "retard", les traitements associés sont généralement très bien acceptés, du fait qu'ils libèrent le malade des troubles fréquents. Selon Lambert tous les malades plus ou moins rapidement savent que lorsqu'ils ne

prennent pas ces drogues, ils deviennent moins alertes, plus soudés et même leur vie psychologique participe à ce ralentissement moteur. Le médicament poison, parce que absorbé par voie buccale, est réinvesti comme "bon objet" et peut aider le malade à oublier que l'injection le soumet à des effets secondaires fâcheux et pour certains, l'absorption orale régulière, d'une certaine façon, authentifie ou symbolise la présence et l'action du médecin, facilitant une certaine prise de conscience de l'état morbide. Souvent la'aspect quasi obsessionnel, la ritualisation des prises, avec ce que cela implique comme fonction d'organisation et de structuration du temps sont rassurantes en soi. C'est dire que souvent la prise d'antiparkinsoniens, ou de n'importe quel produit, placebo par exemple, est indispensable en tant que telle.

Les découvertes de Carlson, en 1958-59 furent le point de départ des travaux ultérieurs : il remarqua que chez le sujet normal, la dopamine se concentre dans les noyaux gris centraux. Les allemands Ehringer et Hornikiewitz en 1960 découvrirent que la Dopamine était justement absente dans le locus niger et le striatum des sujets atteints de la maladie de Parkinson. Barbeau montra la baisse de l'élimination urinaire. Enfin Degwitz et collaborateurs montrèrent que la L. Dopa pouvait être utilisée pour inverser les efforts de la Réserpine, parkinsonisante.

Les premiers essais cliniques eurent lieu en 1961 : Birkmayer et Hornikiewicz utilisèrent des doses de 50 à 150 mg par voie veineuse. C'est en effet la L Dopa, et non la Dopanime, qui est efficace. On sait que la Dopanine ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique, tandis que son précurseur direct, la L Dopa, la franchit fort bien, avant d'être décarboxylée en dopanine.

Puis Barbeau et Coll. Utilisèrent la voie orale en administrant des doses de 200 mg par jour. D'autres essais eurent lieu, mais les résultats en furent contradictoires et somme toute guère prometteurs. Fehling ne trouvait pas de différence significative avec ceux obtenus par le soluté isotonique de Chlorure de Sodium ! La clinique ne suivait pas la pharmacologie.

Il fallut attendre 1967, et les essais de Catzias aux Etats-Unis, qui traita 16 malades à l'hôpital avec des doses de plusieurs grammes par jour pour que le grand intérêt de la L Dopa soit unanimement reconnu. Depuis des dizaines de milliers de Parkinsoniens ont bénéficié de cette thérapeutique, et les recherches ont surtout porté sur les inhibiteurs de la décarboxylase périphérique pour permettre d'atteindre les doses efficaces de L. Dopa avec une posologie moindre.

En psychiatrie, dans le domaine des syndromes neuroleptiques, il apparut hélas bien vite que la L. Dopa serait difficilement utilisable.

Ce sont les manifestations secondaires observées au cours des traitements de Parkinsoniens apparemment "sans" " psychiatriquement, qui éveillèrent l'attention, et permit rapidement de prédire un emploi difficile en psychiatrie. En effet très vite les cliniciens constatèrent un certain nombre d'effets secondaires, sur lesquels nous passerons, et surtout des manifestations psychiatriques.

La L. Dopa est psycho-stimulante ; outre les améliorations de l'humeur dues aux effets strictement neurologiques, elle possède une action incontestablement redressant l'humeur chez ces parkinsoniens si souvent subdépressif, apathiques et abouliques. Donc des cas d'agitation, plus ou moins euphoriques, plus ou moins anxieux, furent signalés ; parfois l'on assistait à l'extériorisation de troubles mentaux masqués par l'apathie, l'akinésie-hallucinations, psychoses aiguës, délires aigus et subaigus ; parfois même extériorisation paradoxale d'une dépression, avec idées suicidaires et passages à l'acte. Cependant l'insomnie restait et heureusement le symptôme le plus courant et le plus banal (signalons encore les perturbations sexuelles)

Une autre catégorie d'effets secondaires, neurologiques ceux-là, firent penser que la L. Dopa serait d'usage difficile comme correcteur des neuroleptiques. C'est l'apposition de mouvements anormaux involontaires, à doses élevées, fréquents et qui posent un problème à long terme.

Ils sont provoqués d'après Cotzias par l'augmentation du taux de Dopamine dans les noyaux gris centraux. Ils peuvent

prendre l'aspect d'une activité syncinétique avec dyskinésie linguo-bucco-faciale, et cette activité involontaire ressemble aux mouvements choréïques ; quelquefois ce sont des mouvements des membres (choréïformes) quelquefois des mouvements brusques (Yahr) de type myoclonique, rarement des mouvements axiaux. La vitamine B6 ou pyridoxine les diminue, mais diminue aussi l'action de la L Dopa. Tout ceci fait plus qu'évoquer les dyskinésies tardives post-neuroleptiques. Et donc un rôle aggravant ou favorisant sur de tels syndromes.

De très nombreux travaux furent publiés portant sur le traitement de Parkinsoniens présumés indemnes d'affection mentale.

Citons par exemple la communication de Bonduelle, Bouygues et Lormeau au Colloque sur la L-Dopa (21 septembre 1970, Paris)

Sur 36 cas de Parkinsoniens traités, il y eut 8 cas de troubles psychiatriques, répartis selon différentes catégories, selon ces auteurs :

. D'abord des troubles de l'humeur, avec ou non délire associé.

- 2 cas à type d'excitation maniaque ou hypomaniaque
- 3 cas de dépressions graves.
- Agitation anxieuse : 1 cas
- Syndrome confusionnel : 2 cas.

A. Guillard, lui, avait étudié une série de 85 malades parkinsoniens traités par la L. Dopa. Au cours du traitement, il y avait eu 17 cas de troubles psychiques, soit environ 20%, qui avaient justifié et l'arrêt de la L. Dopa et un traitement psychiatrique, qui se répartissaient en :

- 5 syndromes dépressifs
- 2 cas d'accélération d'un processus démentiel

(d'où la contre-indication, et l'importance de la recherche d'éléments de détérioration, de troubles mnésiques).

- 10 cas de syndrome d'excitation soit 2 épisodes confuso-oniriques, 2 bouffées délirantes, 4 états hypo-maniaques, 2 cas d'excitation sexuelle délirante (!)

Charbonnel et Feve rapportaient lors du même colloque "un cas de pulsion suicidaire".

Bien d'autres neurologues étudièrent les troubles mentaux provoqués ou révélés par la L. Dopa. Tous sont unanimes pour conclure à la réalité d'une telle action. Citons Godlewski, qui d'ailleurs mit aussi l'accent sur les troubles dyskinétiques (tics, agitation choréiforme, voire mouvement hémi-balliques).

Citons encore d'autres études, telle celle réalisée après traitement prolongé par la L Dopa par J. Bourdouresques, R. Vigouroux, A. Gosset, H. Dufour, J.P. Pelissier) :

1. Dans les dix premiers mois, sur 65 observations de Parkinson non iatrogéniques, ces auteurs relèvent 24 cas de perturbations psychiques : soit :

. 6 cas d'effets dits psychotoniques (anxiété, insomnie, agitation sexuelle).

.20 cas de modifications thymiques (8 hypomanies, 3 oscillations labiles, 9 dépressions

. 4 cas de confusion mentale.

2. Après dix mois de traitement, chez les 34 malades jusque là indemnes, 4 syndromes psychiatriques se démasquèrent, 2 cas de manifestations dépressives et hypocondriaques, 1 syndrome confuso-agité, 1 délire de préjudice accompagné de détérioration.

Citons encore une autre étude française (Fau, Chateau, Perret, Izraël) portant sur 80 Parkinsoniens traités pendant 12 mois. Elle relève 18 cas de troubles psychotiques (10 états confuso-oniriques, 7 délirants, 1 mélancolie anxieuse), 22 cas de détérioration, soit 50% de troubles mentaux graves ! Et encore, parmi les 40 restés "normaux", 27 présentaient après un an de discrètes perturbations thymiques, anxieuses, ou de l'activité !

Même si cette série procure des résultats qui semblent d'un pessimisme quelque peu exagéré, de multiples auteurs dans divers pays ont conclu à la forte incidence de désordres psychiatriques. La L-Dopa est donc bien loin d'être anodine, surtout si l'on considère la sphère psychiatrique. Pour les neurologues elle est contre-indiquée en cas d'antécédents psychiatriques.

Ces mises en garde n'ont cependant pas empêché de fort nombreux mais prudents essais thérapeutiques dans des cas de syndromes extra-pyramidaux iatrogéniques.

Lors du colloque de Paris sur la L-Dopa en 1970, Deniker fit une communication sur l'utilisation en psychiatrie. Dès cette époque, il étudiait, et l'action sur les syndromes neuroleptiques, et l'action sur le syndrome de passivité des schizophrènes, compte tenu des propriétés psycho-stimulante du produit. Il soulevait cependant deux objections préliminaires à cet emploi, l'une théorique et biochimique : les neuroleptiques, phénothiazine et butyrophénones, bloquent certains récepteurs dopaminergiques (Koefe R. Scharman D.F., Vogt M.) mais ne diminuent pas le taux de dopamine centrale,

contrairement à la réserpine qui en "épuise" les noyaux gris (locus niger). Il s'agit d'un blocage au niveau de récepteurs synaptiques, comme nous l'avons vu, et la dopamine entre alors en compétition avec les neuroleptiques, d'où un risque d'inefficacité des uns et des autres en cas d'apport supplémentaire (ceci reste théorique). L'autre objection préalable était clinique et découlait de ce que nous avons signalé précédemment : la L. Dopa pouvait être essayée en cas de syndrome "résiduel" akinéto hypertonique, mais aucunement en cas de syndrome hyperkinétique et dyshimétique car elle en était fréquemment responsable au cours du traitement de la maladie de Parkinson.

Employée dans les syndromes neuroleptiques, Deniker signalait quelques succès là où les correcteurs classiques avaient échoué.

Comme stimulant, contre l'athymhormie schizophrénique, Deniker ne remarquait pas de resurgence délirante, mais une amélioration de l'activité motrice, et un contact meilleur. En raison des effets des inhibiteurs et anti-dépresseurs, il concluait assez favorablement.

Egalement lors de ce colloque Lambert et Collaborateurs ne remarquaient pas de potentialisation entre la L. Dopa et les neuroleptiques, ils ne notaient pas de "rechute mentale", mais une insomnie fréquente. Surtout, et la conclusion en était défavorable, les résultats obtenus étaient très modestes.

Parmi les très nombreux travaux et essais, un grand nombre ont été r alisés par les anglo-saxons.

Citons par exemple ceux de Fleming, Mokar, et Hunter (Londres) qui ont publié dans "The Lancet" les résultats de leur étude sur 6 schizophrènes traités par la découverte de fluphenazine,

3 patients recevant de la L-Dopa (3-5 g) et 3 autres un placebo.

Les malades sous placebo ne virent guère leur symptomatologie extra-pyramidale se modifier. Quant aux trois autres, ils souffrirent tous de nausée, il n'y eut pas d'aggravation des troubles mentaux, et peu de changement neurologique. Mais lorsque l'essai fut arrêté, et que la L-Dopa fut remplacée par l'orphenadine, on put constater une aggravation de l'état neurologique, des hallucinations, des conduites agressives, sans que l'on puisse incriminer le correcteur classique.

J. Yaryura, Tobias et coll. en 1970 ont étudié 31 schizophrènes paranoïdes. Ils concluent que la L. Dopa n'est pas l'agent de choix du traitement contre le syndrome Parkinsonien induit par les médicaments : elle provoque syndromes confusionnels, exacerbation des symptômes psychotiques, et théoriquement la dopamine entre en compétition avec la phénothiazine.

Donc la grande majorité des auteurs anglo-américains est contre l'emploi de la L.Dopa, en accord avec ces travaux exemplaires. Signalons toutefois que de rares cliniciens l'utilisent aux Etats-Unis et au Canada.

En Europe, signalons l'intéressante étude, parmi tant d'autres, de l'Espagnol Reg, sur l'utilisation de la L. Dopa avec l'inhibition Ro 8 -1756. De même que le Ro IV - 4602, il augmente le taux de la L-Dopa circulante, par inhibition de la decarboxylose périphérique, mais n'entrave pas la transformation intra-cérébrale de L-Dopa ou Dopamine. Cette étude a porté sur des patientes schizophrènes, réparties en deux groupes : chez 17 d'entre elles, on avait provoqué un syndrome expérimental, chez 6 autres, on tentait de le prévenir par la L. Dopa. Les

neuroleptiques étaient la thiopropérazine et l'halopéridol. Evolutions psychotiques et extrapyramidales étaient rigoureusement suivies. Les résultats furent les suivants :

- Dans le syndrome parkinsonien provoqué, des dystomies de torsion intenses provoquèrent l'interruption chez deux malades ; chez les 15 autres les résultats furent plutôt négatifs. L'atténuation du syndrome neuroleptique n'est que partielle, portant surtout sur l'akinésie, puis sur l'akathisie dans la moitié des cas, mais il eut trois aggravations . L'hypertonie ne fut pas influencée; les dystonies de torsion se manifestèrent fréquemment (9/17) ; des symptômes végétatifs anormaux apparurent ou furent aggravés très spectaculairement. On ne retrouva aucun effet sur des crises oculogynes et les mouvements dyskinétiques linguaux.

Sur le plan de la symptomatologie psychotique, sur les 15 cas valables, on nota 6 rémissions, 4 améliorations, 1 aggravation. Mais surtout il y eut apparition dans dix cas de comportements maniaques, et dans trois d'excitation et d'agressivité. En couverture préventive, on nota sur le plan neurologique des résultats aussi aléatoires, avec apparition de dyskinésies variées. Sur le plan psychiatrique, un cas avec efflorescence hallucinatoire, mais aussi se remarquèrent des modifications de l'humeur et du comportement, avec un cas de manifestations alternantes, euphoriques et dépressives.

Cet auteur concluait donc que l'emploi de la L-dopa était dangereux et peu efficace, même associé à un inhibiteur.

Les auteurs de langue française ont eux aussi beaucoup étudié la L-Dopa en psychiatrie. Et la quasi totalité aboutit à une opinion négative.

Sigwald a obtenu des résultats très mitigés, avec des incidents

fréquents et immédiats avec des doses de 500 mg à 1 g. Avec 3 à 4g les incidents seraient moindres et l'efficacité plus grande.

Bordeleau a insisté sur l'importance des syndromes excito-moteurs produits par la L-Dopa, et dont l'intensité est diminuée par l'adjonction de neuroleptiques !

De même Lamperrière, Schuller et Gutmann affirment que la L-Dopa est contre-indiquée dans les dyskinésies tardives, en accord avec les travaux de Klawans, Mc Kendall, et surtout Hippius et Logemann qui ont étudié le résultat de l'injection intraveineuse de 100 mg de L-Dopa chez 40 patients neuroleptisés de longue date et dyskinétiques tardifs ; dans 12 cas ils assistèrent à une disparition des symptômes pendant une durée d'une heure à trois heures, mais dans 8 cas sur 12 d'autres troubles hyperkinétiques apparurent ; ils en conclurent cependant qu'une telle injection pourrait permettre de tester la réactivité du système extra-pyramidal dans les dyskinésies tardives.

Lemperrière indique qu'au contraire il semble alors logique de freiner la synthèse de la L-Dopa par l'α méthyl thyrosine, et le stockage par l'α méthyl dopa.

Garde publia lors du dernier colloque Laradopa les résultats de ses travaux sur les mouvements anormaux provoqués par ce produit. La force est intéressée dans les trois quarts de ces (dyskinésies bucco-linguo-faciales), les membres dans la moitié, parfois les muscles respiratoires. La fréquence totale de ces dyskinésies varie de 50 à 100% selon les auteurs !

Pour Cullere l'halopéridol est un assez bon correcteur de ces mouvements anormaux ; on retrouve des résultats positifs dans 1/3 des cas. Borduelle a essayé la chlorpromazine : peu de résultats, mais pas d'aggravation.

Enfin Castaigne logiquement note que les mouvements anormaux apparaissent surtout quand une efficacité se manifeste sur le syndrome Parkinsonien.

En fait la plupart des auteurs sont d'accord avec Schott pour dire que les syndromes neuroleptiques ne réagissent pas, même en cas de Parkisonnisme, car le blocage se situe au niveau des récepteurs et Lambert en 1973 résume l'opinion générale :"les études actuelles montreraient que la L. Dopa...n'aurait que peu d'efficacité et d'intérêt".

C'est bien ainsi qu'il faut conclure : utilisée dans les syndromes neuroleptiques, la L-Dopa n'est guère efficace, sauf en ce qui concerne l'akinésie ; elle provoque de graves dyskinésies, elle accentue, aggrave les désordres psychotiques. Elle n'est pas à déconseiller, elle est contre-indiquée.

4. LE CAS DE L'AMANTADINE

Autant la découverte et l'utilisation de la L. Dopa furent le résultat de travaux cohérents, autant la révélation de l'action de l'amantadine fut fortuite et empirique.

Le chlorhydrate d'amantadine est un agent anti-viral qui peut protéger contre certaines variétés de grippes dues au virus Az. Ses effets neurologiques furent découverts par le plus grand des hasards, par l'Américain Schwab ; une femme maniaco dépressive neuroleptisée ayant la grippe, il lui prescrivit cet agent anti-infectieux ; il constate bientôt une amélioration remarquable de la raideur, du tremblement, de l'akinésie ; ce bénéfice était imputable à la seule amantadine.

En neurologie, la dose préconisée est habituellement de 200 mg par jour voir 300 à 400 mg. Métabolisme et mode d'action demeurent hypothétiques. Le produit est intéressant, actif surtout sur l'akinésie, mais quelque peu éclipsé par la L-Dopa, plus fiable, plus logique. Mais il peut être utile de les associer, l'amantadine agissant en 48 heures, alors que la L. Dopa ne se manifeste pas avant au moins 15 jours.

Efficace malgré tout en neurologie, les manifestations secondaires constatées ne laissaient pas augurer favorablement de son usage en psychiatrie, celles-ci consistent entre autres, en excitation nocturne avec insomnie, anxiété, vertiges, états subdépressifs. Cependant en 1970 Laplane préconisait son emploi en raison de son action exceptionnelle sur l'akinésie (mais l'action s'épuisait en quelques mois). P. Simon, JR. Boissier et J.Malatray étudièrent l'action pharmacologique de l'amantadine sur la catalep-

sie provoquée par la prochlorpernazine, et observèrent une nette amélioration ainsi qu'une action stimulante. Cale, Espejil, Dominguez, remarquent dans leur étude, une action antidépressive, J. Kelly et F. Abuzzahah aux Etats-Unis constatèrent des résultats encourageants avec 200 mg par jour, surtout sur l'akathisie et la dystonie et apprécièrent l'absence d'effets anticholinergiques. Toutefois le risque d'aggravation de l'état mental était à prendre en considération. Pour E. Merrich et P. Schmitt l'emploi en cas de syndrome neuroleptique était possible.

Par contre Windham, Gaind, Austee et Rinner en 1972 comparèrent l'amantadine, l'orphénadrine et un placebo dans le traitement des troubles parkinsoïdes provoqués par la fluphenazine, troubles d'intensité modérée. Aux doses de 200 mg par jour, ils ne trouvèrent aucun effet marqué ; d'ailleurs l'orphenadrine (50 mg par jour) ne semblait pas plus efficace !

D'autres expérimentations ont eu lieu ; elles ont conclu d'une part à une efficacité souvent relative, et à un risque de détérioration de l'état psychique, certes moindre qu'avec la L-Dopa, mais important tout de même. Et nous pouvons écrire avec Lambert (1973) que l'amantadine, elle aussi et dans cette indication, "n'aurait que peu d'efficacité et d'intérêt."

5. QUAND ET COMMENT FAUT-IL TRAITER LES SYNDROMES NEUROLEPTIQUES ?

Nous avons vu que statistiquement, la dégradation de l'état neurologique était probablement un inconvénient à l'amélioration de l'état psychique mais que l'apparition d'au moins quelques petits "signes" extrapyramidaux semblait difficilement évitable, surtout avec les produits les plus incisifs. Mais les grands tableaux neurologiques semblent un handicap, sauf cas particulier. Faut-il donc traiter, ou prévenir systématiquement ? Quand et comment prescrire les anti-parkinsoniens de synthèse, compte tenu de leur rôle favorisant l'apparition de dyskinésies tardives, et de leurs effets secondaires ? D'autres substances, en particulier les neuroleptiques eux-mêmes ne sont-elles pas plus efficaces à certaines périodes ? Et d'ailleurs ales anti-parkinsoniens ont-ils une action réelle, et sur quels symptômes ? C'est poser le problème d'une différence de résultats avec ceux du placebo.

Une constatation assez surprenante s'impose : une très volumineuse littérature, publiée dans le monde entier, traite des neuroleptiques, de leurs effets secondaires et de la correction de ceux là. Plus de mille articles leur ont été consacrés en moins de vingt-cinq années. Tous les antiparkinsoniens ont été utilisés en psychiatrie mais très peu de travaux ont porté sur l'étude comparative de ces différents médicaments correcteurs. Et l'on ne peut qu'être d'accord avec les auteurs Canadiens Bordeleau,Tetreault, Elie lorsqu'ils écrivent "nous constatons avec stupéfaction que malgré un usage quotidien de ce groupe de substances par les psychiatres du monde entier, nous ne connaissons pas encore les indications réelles de ces médicaments, nous ne savons pas si l'un ou l'autre est plus ou moins utile dans les différentes manifestations extra-pyramidales, et nous ne connaissons pas la posologie exacte

qui devrait être utilisée."

C'est très exactement formuler le problème. C'est clairement indiquer, qu'encore aujourd'hui des travaux et expérimentations supplémentaires sont indispensables. C'est évoquer et l'ignorance relative quant aux doses utiles, et la question du Placebo.

Ces mêmes auteurs ont réalisé une minutieuse étude en 1966, comparative de l'activité entre deux doses de trihexyphénidyl, 6 à 15 mg par jour, et celle d'un placebo, chez 60 malades chroniques qui reçoivent chacun 60 mg de trifluoperazine, avec si besoin, en cas de crise aiguë injection de 5 mg de procyclidine ; cette étude a été effectuée évidemment "à double insu", avec comme éléments d'appréciation des différences d'action dans les trois groupes de malades, d'une part le Bilan Extra Pyramidal (B.E.P.) associé au Bilan des Infirmières, de l'autre le nombre d'injections de procyclidine.

Cette expérimentation est exemplaire, et ses résultats laissent à réfléchir ! Le Trihexyphenidyl à la dose de 6 mg par jour protège aussi bien le malade contre les effets extra pyramidaux qu'à la dose de 15 mg. Il n'y a pas la moindre différence. Rien, absolument rien qui puisse justifier une différence de prescription. Par contre, et c'est ce qui donne toute sa valeur à ce travail, il existe une différence significative avec le groupe des malades "traités" par le placebo : les échelles d'évaluation donnent des résultats nettement moins bons (cependant ceux avec trihexyphénidyl sont loin d'être pleinement satisfaisants) ; les besoins en procyclidine injectable du "groupe placebo" sont significativement augmentés. Donc l'anti-parkinsonien n'agit pas uniquement par effet placebo, il a une activité pharmacodynamique spécifique, mais l'on ne connait pas la dose à administrer.

Il est probable que des études analogues réalisées avec d'autres antiparkinsoniens donnerait des résultats semblables. Il semble bien que l'on prescrive trop généreusement ce type de correcteur, ce qui n'est pas sans inconvénients, à court, à moyen et à long terme - Avec des doses moindres la correction serait la même, sinon meilleure.

Quant à la thèse qui prétendait que l'effet placebo serait l'effet anti-parkinsonien, elle est totalement controuvée, comme le prouve non seulement l'étude précédemment citée, mais d'autres aussi précises sur le plan statistique. Par exemple il a été démontré la supériorité sur de grandes séries de la procyclidine injectable sur l'eau distillée, qui agit cependant en considérant des cas individuels. De même dans leur publication de 1966, ROY et coll. ont démontré que les médications anti-parkinsoniennes sont plus efficaces que le placebo, qui est lui même supérieur à l'arrêt complet de cette médication ; ainsi une médication psychologique non spécifique pourrait jouer un rôle dans le syndrome des syndromes neurologiques survenant chez des malades mentaux chroniques ; mais les antiparkinsoniens sont très supérieurs. Par ailleurs, des auteurs Canadiens ont réalisé une autre étude très précise, avec B.E.P., enregistrements électro-physiologiques et électromyographiques : un B.E.P. total le Trihexyphenidyl s'avère significativement supérieure à l'éthopropazine qui est meilleure que le placebo, par contre le trihexyphenidyl s'il améliore tonus de repos et démarche et posture, augmente le nombre des dyskinésies aiguës ; l'éthopropazine améliore seule la kinésie, mais aggrave le tremblement ; pour celui-ci il n'y a pas de différence entre trihexyphenidyl et placebo).

Donc les anti-parkinsoniens ne sont pas des placebos ; c'est une autre façon de dire que les manifestations dues aux neuroleptiques, si elles cèdent à l'invigoration, et si elles ont des allures hystéroïdes, ne sont pas de nature hystérique ; ou alors

les anti-parkinsoniens sont d'excellents produits anti hystérie!"

Nous ne pouvons évoquer les différents travaux étudiant l'activité de tel ou tel médicament, tant ils sont nombreux. Tous s'accordant à retrouver une action nette, constante, mais des effets irréguliers.

Dans les troubles précoces, l'hypertonie du syndrome Parkinsonoïde est la plus constamment sensible, mais l'akinésie réagit bien moins favorablement, ainsi que les tremblements qui ne s'améliorent guère. Par contre les crises excito-motrices cèdent bien, et rapidement à l'injection. Quant aux manifestations hyperhémétiques, tasikinésie, akathisie, il n'y aurait que très peu d'effet. Pour Lambert la benzatropine et l'orphenadrine seraient plus actives. Pour certains il est impossible de distinguer l'action des antiparkinsoniens sur l'hypertonie et le tremblement quand ils sont égaux. Quand l'un est au premier plan, c'est sur ce symptôme que l'action prédomine en apparence (Cambier) ; les échecs concernent surtout les formes akinétiques comme dans la maladie de Parkinson.

D'autres mettent en avant l'amélioration subjective, tel Bailly-Salin, choisissant de façon déterminée des critères subjectifs, comme la fatigabilité musculaire, les impatiences, l'akathise, et qui conclue, parfois malgré une persistance symptomatique objective, à une action bénéfique, en évoquant la possibilité d'une action sur les phénomènes de perception cenesthésique.

Dès 1957 Le Guillant trouve - des effets variables - une action incomplète. Les effets psychiques, et cet auteur ajoute "Lorsque l'action des neuroleptiques diminue ou est insuffisante, il ne semble pas qu'il y ait intérêt à augmenter les doses", de plus "les correcteurs ne nuisent pas à l'action favorable des

neuroleptiques".

Manuel prouve que l'association Thioproperazine - trihexyphenidyl fait passer la fréquence des crises excito-motrices de 40% à 4 %. et en diminuent la gravité. Strong conclut son expérimentation par la supériorité de l'orphenadrine sur le trihexyphenydil (chez les gens âgés), efficacité confirmée par exemple par Cornil, Azjenberg et Mans, qui parlent même de potentialisation de l'effet neuroleptique. Par contre Hader (65) souligne l'intérêt du trihexyphenydil en psychogeriatrie, et Borenstein insiste sur ses résultats "satisfaisants".

D'autres rapportent les qualités de biperidène, de l'éthylbenztropine.. etc...

Nous n'en finirions pas de citer toutes les expérimentations comparant les mérites relatifs à chacun des produits de synthèse ! Ces travaux sont nombreux et peu concordants. Volmat par exemple préconise dans les manifestations akineto-hypertoniques le trihexyphenidyl, l'orphenadrine, l'isothazine, dans les manifestations aiguës, la diethazine, la promethazine, la chlorpromazine par voie injectale. La benztropine aurait une double polarité !...

Plus importante est l'étude expérimentale de Borenstein, Dabbah, Roussel et Bles réalisée en 1962 sur le trihexyphenidyl. Il s'agissait de malades traités par la thioproperazine, avec adjonction correctrice secondaire ; puis d'une étude après arrêt thérapeutique du T.H.P. utilisé seul, puis à nouveau six mois plus tard dans quelques cas.

Evidemment ces auteurs remarquèrent l'action sur l'hypertonie, le tremblement, voire l'akinésie et la tasikinésie. Mais surtout, utilisé seul un mois plus tard, le correcteur entraînait des

manifestations extrapyramidales à type d'hyperkinésie globale avec myoclonies, dyskinésies et bradykinésies variées de la face et des extrêmités avec soit anxiété et euphorie, souvent instabilité, fébrilité globale, composante psychique de l'hyperkinésie.

Six mois plus tard, les mêmes phénomènes se reproduisaient et Borenstein écrivait qu'il ne paraissait pas s'agir d'un problème de sensibilisation par la thioproperazine, mais bien d'une "perturbation des circuits de contrôle de la motilité volontaire" par les antiparkinsoniens.

Important aussi est la remarque de Mises en 1963 qui insiste sur l'intérêt du réajustement fréquent des doses. "La cure en effet se modifie avec le temps" selon les réactions du patient, les évolutions du tableau : cette notation d'Y. PELICIER à propos des neuroleptiques est évidemment valable pour les anti-parkinsoniens.

La rapidité d'action est variable selon le symptôme et la voie d'administration : par voie orale, elle varie de quelques heures à deux à cinq jours voire plus. Il faut donc savoir attendre avant que d'affirmer l'échec. Par voie parentérale elle se situe entre quelques minutes et quelques dizaines de minutes.

Certains insistent sur l'intérêt des associations d'anti-parkinsoniens de familles différentes ; c'est plus que discuté !

AYD écrit que le traitement doit être de quelques jours en cas de dyskinésie aiguë, mais de plusieurs semaines à plusieurs mois en cas d'akathisie et de parkinsonisme. Plus le malade est jeune, plus le traitement nécessaire est bref, et la réponse est plus rapide chez l'homme. Il existe trois catégories de malades -

ceux chez qui il n'y a pas apparition de parkisonisme même en cas de neuroleptisation très importante - Ceux chez qui les manifestations sont insensibles ou rebelles et qui nécessitent une réduction des neuroleptiques - les malades dont le parkinsonisme peut être maîtrisé par la réduction temporaire ou par le traitement temporaire par les antiparkinsoniens. Et Ayd de conclure "au bout d'un certain temps, les malades n'ont plus besoin d'un traitement antiparkinsonien, un traitement antiparkinsonien d'entretien n'est pas justifié".

Mindham, lui, est résolument pessimiste : en 1972 il écrit "l'efficacité des anticholinergiques n'est pas établie". Nous pensons avoir démontré le contraire, même si cette efficacité n'est que partielle.

En cas de dyskinésies tardives, l'opinion générale est concordante, mieux vaut, sauf exception ne pas administrer d'antiparkinsoniens de synthèse (Lambert 1972). Deniker et Ginestet font grand cas du dépistage précoce, et de l'interruption, ou du remplacement du neuroleptique ; en cas de cure intensive, ils préconisent préventivement de courtes fenêtres thérapeutiques. Si le syndrome est constitué, pas d'antiparkisonniens, le traitement est décevant, parfois administration d'un autre neuroleptique producteur d'hypertine, laquelle masquerait la dyskinésie. En fait nous l'avons dit c'est le problème de la balance entre les inconvénients de la cessation de la cure, et de sa poursuite. Lemperriere incrimine les antiparkinsoniens comme fauteurs de dyskinésies. La L. Dopa est bien sûr proscrite. La vitamine B6 a été préconisée, avec des résultats irréguliers (rappelons que la piridosyne est le coenzyme de la dopa decarboxylase). Selon certaines expérimentations 30 à 60% des mouvements normaux disparaitraient, en particulier les spasmes de torsion . En pharmacologie animale, l'injection de Vitamine B6 s'oppose aux mouvements induits par la L. Dopa. Mais

alors réapparaissent rigidité et akinésie !

En fait seuls semblent actifs les autres neuraleptiques, d'ailleurs utilisés en neurologie dans le traitement de chorées, et ont été préconisés Thioproperazine, Haloperidol, Thiopropozepate, Réserpine, Tetrabenzine,etc...

Il faut donc souligner à nouveau le rôle des neuroleptiques comme correcteurs des manifestations extra-pyramidales quelles qu'elles soient :

- les crises excito motrices de la thiopropenzine peuvent être calmées par une injection de levomepromazine.

- les crises dyskineto hypertoniques sont jugulées rapidement par une injection de promethazine.

Rappelons le paradoxe que toutes ces médications y compris thioproperazine et prochlorpermozine sont capables de provoquer chez le sujet normal des manifestations extra pyramidales de n'importe quel type, et sont chez le Parkinsonien capable de les améliorer (Cotzias)

Pour Bordeleau, Tetrault, Elie, selon une étude précise, la chlorpromazine protège le malade de l'action trémorigène de la trifluoperazine : il existe une différence significative avec le placébo (sur une grande série). Par contre la levomepromazine n'influence pas les troubles de la posture, de la démarche et l'hypersalivation provoqués par la thioproperazine. Cependant, elle protège le malade contre le syndrome excito-moteur et le balancement du tronc. Donc les neuroleptiques, surtout les sédatifs possèdent certaines propriétés antiparkisoniennes. Et l'efficacité de la thioridazine envers les syndromes excito-moteurs des incisifs est bien connue.

Faut-il ou non prévenir ? Là les avis divergent.

Par exemple Guy Lefort dans sa thèse (Paris 1969), insiste sur l'intérêt des antiparkinsoniens et il pense que les troubles sont systématiquement prévenus par leur usage, qui n'améliore pas seulement la tolérance neurologique du neuroleptique, permettant un traitement continu à dose suffisante, mais diminue la toxicité générale du produit ; les antiparkinsoniens diminuent les phénomènes neuro-végétatifs, en particulier le risque de syndrome toxique hyperthermique.

Par contre, pour Di Mascio les antiparkinsoniens sont employés avec une fréquence exagérée ; au bout d'un certain temps, on peut s'en passer sans constater de modifications des troubles extrapyramidaux ; la prescription concomittante avec les neuroleptiques majore certains effets secondaires comme : vertiges, irritation gastrique, troubles visuels. Pour cet auteur, il n'y a pas d'amélioration significative en cas d'emploi prophylactique ; au contraire la fréquence de la rigidité et de l'akathise augmente.
Et il cite une expérience d'administration interrompue de correcteurs : une réadministration a été nécessaire dans 30% des cas seulement. Après cette expérience Klett et Coffey ont conseillé de cesser l'administration d'anti-parkinsoniens chez tous les malades qui avaient été traités pendant trois mois ou davantage et dont les troubles extrapyramidaux avaient été maîtrisés de façon satisfaisante. Ils ont conseillé de reprendre l'administration de la médication correctrice en cas de réapparition des troubles. Ils ont également recommandé de ne pas utiliser d'une manière habituelle les anti-parkinsoniens dans un but prophylactique, mais l'usage de très fortes doses d'antipsychotiques justifie plus l'emploi concomittant d'antiparkinsoniens.

Mais pour Dordain et Laplane, la prescription doit être systématique en cas de thérapeutique incisive - Et Rudrauf et Challan (1961) de même que Meurice (1961) estiment qu'il faut prévenir le syndrome extrapyramidal, cela ne nuit pas à l'action neuroleptique, au contraire.

Cornil, Ajzenberg et Mars pensent qu'il faut prévenir des désordres absolument nuisibles et qui risqueraient d'entraver la sortie du malade. Par contre Bordeleau écrit : "Les malades traités aux neuroleptiques et qui ne reçoivent pas d'anti-parkinsoniens acquièrent une tolérance aux propriétés extrapyramidales des neuroleptiques.

Et pour Ropert, il ne faut pas employer systématiquement, dès le début, les antiparkisoniens, ils risquent de masquer l'activité du produit et la réactivité du patient.

Sigwald ajoute qu'il n'est pas utile de donner systématiquement des anti-parkinsoniens ; mais s'il se produit un incident thérapeutique, il faut réduire la dose de neuroleptiques parfois, mais souvent l'adjonction d'une petite dose d'antiparkinsonien suffit à faire rétrocéder les désordres.

Ainsi la thérapeutique curative des accidents extra pyramidaux n'est guère discutée, s'ils sont importants. Par contre l'administration préventive est l'objet de controverses ; citons Y. Pélicier qui les résume et propose une attitude assez couramment admise : "Certains auteurs reprochent à la correction systématique de masquer le seuil neuroleptique toxique ; d'autres estiment que le malade doit être protégé d'emblée contre des phénomènes désagréables. La décision devrait dépendre de la probabilité avec laquelle les troubles se produisent pour une médication donnée et de la qualité de la surveillance clinique. Il ne paraît pas que la correction des effets

extra-pyramidaux réduise l'action antipsychotique ! "
C'est insister sur la conduite et la surveillance de la cure : en ambulatoire, un patient a en règle besoin d'une couverture anti-parkisonienne, car si des incidents se produisent ils seront mal tolérés par le malade et son entourage, et pourront conduire des praticiens non spécialisés qui en méconnaitraient la nature, à des modifications thérapeutiques intempestives. En institution, si la prise en charge est satisfaisante, l'équipe adaptée et avertie, le patient lui-même éventuellement prévenu de la possibilité de perturbation, dans bien des cas une surveillance "armée" est suffisante, avec bien sûr intervention si des troubles gênants apparaissent ; ce qui évite les risques inhérents à une prescription médicamenteuse supplémentaire, risques non négligeables nous l'avons vu. C'est insister aussi sur la nature du produit neuroleptique, et avec les plus incisifs d'entre eux, une prévention peut être justifiée, ou en tous cas tentante. Dans tous les cas, la posologie correctrice sera la plus faible possible, nous avons vu que les doses efficaces sont bien moindres que celles habituellement préconisées. La durée d'administration sera la plus courte possible, en raison du risque et de toxicomanies, et surtout le rôle indiscutablement favorisant sur les dyskinésies tardives. Quelques mois semblent un maximum dans la plupart des cas ; malheureusement l'on sait qu'il est des malades, même après ce temps, qui présentent dès que l'on modifie la thérapeutique correctrice une "flambée" symptomatique neurologique ; on ne peut alors pas se passer des anti-parkisoniens au long cours, mais ces cas sont somme toutes assez rares. Remarquons que la prescription de seuls neuroleptiques sédatifs, aux doses habituelles de nos jours, sans visée "antipsychiatrique, ne justifient en rien l'association de correcteurs. "

Ainsi la présentation commercialisée sous le nom de Lorgatrex* n'est guère logique, surtout prescrite seule. Elle associe chlorpromazine, heptaminol, trihexyphenidyl, à raison de 4 mg d'antiparkisonnien pour 100 mg de neuroleptique. Le dosage proportionnel parait

satisfaisant, un peu élevé toutefois, mais l'intérêt et l'utilité thérapeutique réelle semblent contestables ; et même en cas de prescription conjointe d'un incisif (cas le plus fréquent), mieux vaut, soit ne pas prévenir systématiquement, soit une prescription adaptée à chaque malade, chaque maladie, chaque syndrome, - à chaque stade psychopathologique, une prescription personnalisée est quand même plus satisfaisante qu'une préparation standardisée, "passe-partout", bien qu'il soit évidemment plus agréable au patient de n'avaler qu'un seul comprimé ou une seule sorte de gouttes.

Quant aux neuroleptiques à action prolongée, ils posent un problème spécifique. En effet la fréquence des manifestations secondaires est telle, neurologiques ou psychiques, que la majorité des auteurs yaassocient le ou les premiers jours, systématiquement une injection correctrice ; les autres jours, beaucoup recommandent la prise par la bouche d'antiparkinsoniens. Il est probable que l'on puisse cependant s'en passer au bout d'un certain temps. Et même certains patients dès l'instauration ont pu n'en avoir point besoin.

La prudence est toutefois la règle, en évaluant bien le risque d'apparition d'une dyskinésie irréversible. Pour Lambert, l'association correctrice doit être systématique dès le début. Elle évite les expériences d'angoisse et de contractures qui viendront perturber la confiance du malade ; et cet auteur préconise des doses un peu plus élevées d'antiparkinsonien qu'avec des prises orales de neuroleptiques. Ginestet signale que certains patients sont réhospitalisés dans un état d'akinésie quasi catatonique du au simple abandon de la médication antiparkinsonienne ; mais il remarque que les effets extrapyramidaux tendent à diminuer après 3 mois, ce qui autorise une baisse prudente des antiparkinsoniens, et permet parfois d'éviter les dyskinésies. Par contre Imlah et Murphy sont tout à fait opposés à la prescription systématique d'anti-

parkinsoniens. Goyal, Escande et Fournie de même préfèrent attendre l'apparition des premiers symptômes, mais alors la correction doit être efficace pour éviter l'installation d'un grand parkisonisme durant six à dix semaines. Bucci, d'une part, et Villeneuve d'autre part sont plutôt pour une prescription systématique, en tous cas les jours suivants - celui de l'injection compris.

6. FAUT-IL OU NON UN ANTIPARKINSONIEN RETARD, OU PLUTOT A EFFET PROLONGE ?

L'utilité d'un tel produit est controversée, et même parmi les partisans d'une correction anti-parkinsonienne systématique.

Rappelons qu'il existe déjà sur le marché français une telle présentation = l'Akitenton-Retard* dont le principe actif est le Biperidene, nous l'avons vu, et qui voit son action prolongée, du fait d'une libération intestinale échelonnée dans le temps, d'un délitement progressif. Sa durée d'action moyenne est de 24 heures. Ainsi il ne s'agit pas d'une molécule à métabolisme, ou à catabolisme lent. Cette prolongation d'action est seulement due à un artifice de préparation du comprimé.

Les avantages des correcteurs dits "retards" sont évidents : simplification de la prescription, réduction du nombre de prises médicamenteuses, avec leurs contraintes et leurs inconvénients suivies par un malade ambulatoire, encore plus pour un patient réadapté socio-professionnellement, et qui est parfois amené à des mesures pour dissimuler son astreinte, donc sa maladie à son entourage ; une seule prise évite les oublis facheux, risquant de déséquilibrer le fragile équilibre thérapeutique. Les risques d'usage toxicomaniaque seraient diminués. Et nombre de cliniciens réclament une forme injectable, à libération progressive, analogue aux neuroleptiques retards, et justement utile dans ces cures, une seule injection étant alors pratiquée toutes les trois ou quatre semaines : le patient étant totalement libéré des médicaments, ou plutôt le souci de leur ingestion dans l'intervalle.

Donc, il ressort surtout un désir de simplification thérapeutique qui en soit une chose bonne.

Les inconvénients ne sont pas négligeables. D'abord dans la forme orale, l'on est assez peu maitre du dosage : il existe une unique présentation, donc peu de souplesse et de nuances dans la prescription. On ne peut pas administrer moins d'un comprimé à 4 mg de Biperidène.

Surtout la vitesse de libération est éminemment variable selon les individus, et les circonstances digestives - Les taux sanguins peuvent donc être trop faibles, et de façon plus grave trop élevés. Et, nous l'avons vu, l'on a décrit des syndromes confusionnels de surdosage. C'est pourquoi la voie parentérale serait souhaitable, et encore plus des molécules à métabolisation lente. De plus, les présentations retards conduisent à une uniformisation des traitements ; il est difficile de dire si elle est souhaitable ou non. Enfin, et c'est le point le plus important, la prise de produits retards empêche l'instauration du rituel obsessionnel de la prise, très bénéfique à bon nombre de malades, qui structure leur espace-temps, les rassure, véhicule et médiatise la relation soignant-soigné. Ils empêchent ce type de communication par l'intermédiaire du médicament, et nuirait à la conscience de la nécessité de soins, y compris à la demande psychothérapique, parfois même favorisant une évolution paranoïde en l'absence de ce rituel défensif.

Une autre réserve concerne évidemment et leur emploi systématique, car les antiparkinsoniens sont loin d'être toujours indispensables, et le risque accru d'emploi au long cours, avec l'émergence de dyskinésies tardives irréductibles.

En tout état de cause, dans la majorité des cas, ils ne devraient pas être employés plus de quelques mois.

Cette systématisation neuroleptique retard anti-parkinsonien

retard pour tous, sans moduler selon l'évolution, risque si l'on n'y prend garde d'être une solution de facilité, une manière de se dégager d'une prise en charge réelle du malade.

En conclusion le problème de l'emploi de correcteurs retards est discuté. Le jugement doit être nuancé : ces produits sont certainement bénéfiques pour certains, mais non pour d'autres. Sur le plan pharmacologique ils restent à perfectionner.

7. ETUDE SOMMAIRE DE LA PRESCRIPTION DE CORRECTEURS DANS UNE INSTITUTION

A titre documentaire et pour illustrer notre propos, nous donnerons quelques chiffres ede consommation de produits correcteurs anti-parkinsoniens, rapportés et comparés à la consommation chiffrée de neuroleptiques dans une institution.

Cette institution, l'Institut Marcel Rivière, est bien connue. Elle appartient au vaste dispositif de soins psychiatriques de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale, et est exemplaire d'une application des théories de la thérapie institutionnelle : sa conception et sa création sont dues à P. Sivadon. Il fait remarquer, qu'au sein du dispositif hospitalier de la Mutuelle, l'Institut reçoit plus particulièrement des patients pour une durée de séjour moyenne ou longue. Nous sommes conscients du reproche que l'on peut opposer à ces chiffres : le partage n'est pas fait entre patients névrotiques et patients psychotiques, et dans l'institution et par pavillon. Il est bien évident que pour la quasi-totalité la prescription d'antiparkinsoniens seuls les psychotiques sont intéressés. Nous ne disposons pas de statistiques exactes concernant les proportions entre ces deux grandes catégories (et il faudrait tenir compte des déséquilibrés) mais elles semblent à peu près équivalentes, et les données concernant ce "malade moyen" institutionnel, demeurent néanmoins intéressantes et instructives. De plus, il faut signaler que la répartition selon les différents pavillons est assez homogène : leurs populations sont,sur une période suffisamment longue, très proches.

Donc l'on peut considérer que pour un psychotique les résultats de consommation doivent être à peu près multipliés par deux. Les rapports obtenus eux sont évidemment les mêmes.

De plus, pour pouvoir comparer, il faut adopter un principe d'équivalence, qui est le suivant :

- Le Moditen* est pris arbitrairement comme unité de référence.

- Moditen*, Terfluzine", Tementil* sont considérés comme égaux (efficacité équivalente pour une même posologie)

- Piportil : chiffres à multiplier par 6.

- Majeptil : à multiplier par 3.

- Oxaflumine : chiffre à multiplier par 2

+ ampoules injectables : consommation à multiplier par 4.

- Pour les Butyrophenones :

- Orap ou Opiran (pimoside) même valeur que L'Haloperidol

- Dipiperon : chiffre à diviser par 10

- Sedalande : valeur à diviser par 5

- Triperidol : à multiplier par 2

Le chiffre ainsi obtenu pour une butirophenone est alors à multiplier par 5 pour établir une équivalence avec le Neuroleptique Incisif de référence, c'est à dire la phénothiozine Moditen* (fluphenazine).

Il faut également établir un principe d'équivalence pour les correcteurs anti-parkinsoniens. La référence est l'Artane, produit souvent utilisé.

Chaque comprimé de Cogentine, Ponalide, Akinophyl Keithon etc... = 1 comprimé d'Artane grosso modo

1 Dissipal 50 = 2 artane 5 mg

et évidemment 1 Dissipal 100 = 2 artane 5

Nous obtenons donc les chiffres suivants pour l'année 1973, en tenant compte de la consommation globale de l'I.M.R.

Pour les correcteurs :

Consommation annuelle totale : Artane 598 g. (+ 13% par rapport à 1972).

Dissipal 616 g (-40% par rapport à 1972)

Autres correcteurs = 124 g seulement (-10% par rapport à 72)

Moyenne par jour et par malade en tenant compte de l'équivalence = 9 mg.

pour une consommation en moyenne de Neuroleptique Incisif de 35 mg par jour.

Ainsi l'on assiste à une prescription de plus en plus importante d'artane, tandis que le Dissipal voit son importance diminuer, et les autres antiparkinsoniens sont presque inexistants (et presque uniquement prescrits par voie parentérale).

Nous avons également fait une étude portant sur le premier trimestre 1974 et considérant chaque pavillon isolément :

La consommation moyenne dans l'IMR a été de 22,35 mg par jour et par malade pour les Neuroleptiques incisifs, et de 6,21 mg pour les correcteurs antiparkinsoniens.

Le rapport obtenu est donc de 1 mg de correcteur antiparkinsonien pour 3,59 mg de Neuroleptique Incisif rapporté au Moditen et nous avons le tableau (I) suivant par jour et par

TABLEAU I

Pavillon	N.I.	CAP	R	Pavillon	NI	CAD	R
A	18,7	3,4	5,5	B_2	36,87	7,01	5,25
B	15,42	3,6	4,2	C_2	33,55	7,63	4,39
A_1	24,58	3,85	6,38	A_3	6,92	4,03	1,71
B_1	27,04	6,02	4,40	B_3	21,70	5,03	4,31
C_1	23,69	12,85	1,84	C_3	10,95	5,96	1,84
A_2	22,12	6,76	3,27	D_3	22,5	5,27	4,26

NI± Neuroleptique Incisif

C.A.P. = Correcteur anti Parkinsonien

R : Rapport = $\frac{NI}{CAP}$

Nota : Plus le rapport est faible, plus importante est la prescription relative de correcteurs.

par malade considérant les 12 pavillons.

La lecture de ce tableau est pour le moins édifiante. Nous laisserons au lecteur le soin de l'étudier attentivement et d'en tirer lui-même les conclusions. Soulignons simplement les étonnantes disparités dans les prescriptions neuroleptiques et correctrices, et surtout la surprenante et significative dispersion des chiffres des rapports ! ce rapport varie de 1,71 à 6,38 !

Cette dispersion montre bien que la prescription des correcteurs antiparkinsoniens est totalement empirique, varie d'un praticien à l'autre, et que ses règles restent à codifier.

Et nous obtiendrions bien sûr les résultats analogues, en étudiant des chiffres de consommation dans n'importe quel autre dispositif de soins psychiatriques. Il serait sans aucun doute intéressant d'étudier le pourquoi d'une telle importante variation relative de prescription d'antiparkinsoniens, selon un facteur atteignant 4 en considérant les extrêmes.

Un tableau de ce genre est plus qu'utile, renvoyant à chacun une image de sa praxis quotidienne.

Mais c'est surtout le manque de travaux expérimentaux cliniques valables et rigoureux qui est mis en évidence. Ils restent à faire, pour que chaque clinicien ait enfin des normes valables l'aidant à quantifier sa prescription.

C O N C L U S I O N S

La découverte des médications neuroleptiques a été, quoique l'on dise parfois, un événement considérable en psychiatrie, donc en médecine : leur utilisation a profondément modifié les caractères de la "folie", considérée dans la globalité de ses implications.

Bien entendu, cette classe de psychotropes n'est pas la panacée, et l'on ne peut guère parler de "guérison" de quelque affection psychique qu'elle soit par la seule vertu de leur action. Ils ont cependant, et profondément remanié la clinique de la maladie mentale, et bouleversé sa dynamique voire son pronostic ; ils provoquent, nous l'avons vu une nouvelle "manière d'être au monde" du malade, qui s'accompagne ou s'extériorise très souvent par les symptômes du syndrome neuroleptique.

Deux problèmes majeurs, d'ordre différent, mais dont les termes et la résolution du second dépendent directement du premier, ont, depuis près de vingt-cinq années, passionnés les psychiatres de tous les pays et suscité de vives et nombreuses controverses.

Nous avons tenté, non pas d'élucider définitivement ces problèmes, mais d'apporter une réponse provisoire grâce aux travaux statistiques précis et modernes d'auteurs récents.

La première grande question est de savoir si l'apparition d'un syndrome neuroleptique extra-pyramidal est indispensable, c'est-à-dire la maladie neurologique iatro-génique est-elle la condition sine qua non de toute action anti-psychotique ? (autrement dit, la maladie iatrogénique a-t-elle une chance de disparaître avec de nouveaux principes neuroleptiques ?).

Les premiers auteurs le pensaient indispensable, qui faisaient même de ces manifestations l'un des cinq paramètres de la définition du concept psychotrope neuroleptique.

Aujourd'hui, il semble que, pour la plupart, cette action clinique extra-pyramidale ne soit pas nécessaire ; elle serait même, ainsi que nous l'avons montré un frein à l'amélioration du malade.

Cependant, il est possible que quelques petits signes extra-pyramidaux soient toujours présents, à la limite d'une séméiologie infra-clinique et détectables seulement par un examen rigoureux.

Cette question est de la plus haute importance théorique, mais quoi qu'il en soit, répétons-le, les tableaux parkinsonoïdes importants ne sont pas utiles, et n'ont aucun intérêt thérapeutique par eux-mêmes, ils ne témoignent pas de l'efficacité neuroleptique, cela semble bien établi (cas des manifestations spectaculaires induites par faibles doses, par exemple le FLUPHENAZINE). Cette considération est évidemment clinique et ne concerne pas le niveau pharmacologique où les produits les plus incisifs provoquent effectivement le plus de troubles extrapyramidaux.

Faut-il alors, et c'est le second problème, traiter systématiquement et massivement par des correcteurs anti-parkinsoniens, comme c'est souvent le cas actuellement ? (Puisque la maladie neuroleptique n'est pas utile). Or, il semble que non, nous avons vu longuement pourquoi.

Les anti-parkinsoniens sont sans doute trop prescrits, et les praticiens devraient reconsidérer leur utilisation et se limiter à des indications rigoureuses et codifiées, ce qui entrainerait, outre une baisse non négligeable et toujours appréciable de la consommation médicamenteuse, surtout une diminution des effets

secondaires des correcteurs, et l'on sait leur rôle favorisant l'apparition des dyskinésies plus ou moins tardives, ainsi qu'une diminution du risque d'un usage toxicomaniaque.

Donc, au total cette restriction d'utilisation provoquerait sûrement une amélioration de la qualité des traitements.

Résumons donc les conditions d'utilisation telles qu'elles ont été codifiées :

- Pas d'emploi prophylactique systématique, sauf :

* Si le neuroleptique est administré par voie injectable, en particulier sous forme retard, les jours suivants l'injection.

* S'il existe des antécédents familiaux de troubles extra-pyramidaux (de type parkinsonien).

* Si l'on a la notion de manifestations antérieures.

* de façon plus relative : s'il s'agit de malades âgés de plus de cinquante ans, en particulier les femmes.

* si le neuroleptique est très incisif.

* si le traitement est pratiqué en ambulatoire.

Evidemment la prescription devient quasi obligatoire.

- Devant des manifestations parkinsonoïdes déclarées et gênantes, mais est interdite et inopérante pour les dyskinésies tardives ou chroniques.

- En tous cas les doses prescrites doivent être bien inférieures à celles habituellement préconisées, comme l'indiquent certaines études en double aveugle.

- De toute façon l'usage sera réservé aux premiers mois du traitement neuroleptique, et jamais de façon continue chez des malades chroniques, sauf cas particuliers.

Ainsi la présentation de ces produits sous forme retard est elle discutée bien qu'intéressante.

Pour terminer, rappelons la contre-indication absolue et semble-t-il définitive en psychiatrie de l'AMANTADINE et de la L-DOPA, d'une part en raison de leurs effets activateurs des psychoses, d'autre part pour leur action plus que favorisante sur les dyskinésies.

Vu :
Le Président :
Signé : Y. PELICIER

Vu :
Le Doyen :
Signé : H. JEROME

Vu et permis d'imprimer :
Le Président de l'Université
René Descartes :
Signé : Jean FREZAL

I N D E X

Accès confusionnels : p. 91, 101

Akathisie : p. 21, 27, 41, 45, 49, 50, 80, 123

Akinésie : p. 8, 9, 15, 32, 57, 58, 70, 80, 86, 110, 121, 123, 135

Amantadine : p. 5, 15, 87, 94, 122 & s.

Angoisse, anxiété (stade) : p. 36, 43, 62, 64, 71 à 74

Antiparkinsonien retard : p. 88, 90, 91, 137

Bradykinésie : p. 51

Chorée : p. 17, 49, 51, 52, 55, 87, 94

Corrélation : p. 15, 78 à 83

Crises oculogyres : p. 22, 35, 42, 70

Dépendance : p. 105, 107

Diphénhydramine : famille (benzhydril) p. 91

Dose (influence) : p. 22, 23, 26

Dyskinésies : p. 16, 57

Dyskinésies aiguës : p. 19, 21, 91, 103, 120, 127

Dyskinésies axiales : p. 36, 49

Dyskinésies des membres : p. 36, 49

Dyskinésies tardives et chroniques : p. 12, 13, 17, 24, 70, 80, 84, 87, 110, 120, 130, 138, 148

Dystonies bucco-linguo-faciales : p. 13, 35, 48, 114

Effet paradoxal : p. 17, 18, 28, 88, 131

Hyperkinésie : p. 8, 9, 34, 47, 127

Hypertonie = rigidité : p. 8, 55, 67, 80, 86, 89, 110, 127

Hypotonies : p. 42

Hystérie : p. 9, 25, 37, 42, 46, 61, 64, 103, 127

Impatiences : p. 21, 41, 80

Insuffisance extra-pyramidale terminale : p. 13

Invigoration : p. 24, 33, 38, 42, 126

L-dopa : p. 5, 15, 49, 52, 55, 87, 94

Lithium : p. 18

Myoclonies : p. 49

Paresthésies : p. 18

Pharmacopsychose : p. 107

Phénothiaziniques (correcteurs) : p. 88

Placebo : p. 38, 125, 126

Psychodysleptique : p. 90-91

Psychosyndrome post-neuroleptique : p. 60

Sensibilité individuelle : p. 23, 29

Stéréotypies : p. 22, 42, 46, 51, 97

Surdosage (accidents) : p. 101

Syndrome akinéto-hypertonique = sd. parkinsonoïde : p. 7, 9, 10, 17, 19, 23, 33, 35, 38, 70, 77, 78

Syndrome bucco-linguo-masticateur : p. 47

Syndrome dépressif neuroleptique : p. 42, 60, 71, 108

Syndrome excito-moteur = sd. hyperkinétique précoce = dyskinétique aigu : p. 9, 10, 18, 21, 22, 24, 42, 62, 77

Syndrome hyperkinéto-hypertonique : p. 9, 10, 18, 21, 41, 70

Syndrome d'imprégnation : p. 32, 58, 69

Sd. d'indifférence psychomotrice ou de passivité : p. 59, 80

Syndrome des jambes sans repos : p. 41

Syndrome "du lapin" : p. 48

Syndrome malin : p. 44, 71

Syndrome des neuroleptiques retard : p. 65 et suiv., 135

Syndrome neurovégétatif : p. 9, 10, 35, 44, 80, 86, 102

Tasikinésie : p. 22, 41, 45, 49, 80

Toxicomanies : p. 87, 89, 92, 102 et s., 137

Tremblements : p. 18, 25, 32, 33, 34, 40, 51, 55, 89, 110, 127

Trihexyphénidyl et correcteurs dérivés : p. 89

BIBLIOGRAPHIE

-:-

A - Travaux nous ayant semblé importants et fournissant de nombreuses références bibliographiques

- AYD F.J.

Neuroleptiques and extrapyramidal reactions in psychiatric patients

Rev. Canad. Biol., 20, 451-450, 1961

BORDELEAU J.M., TETREAULT L., ELIE :

Neuroleptiques : activités extra-pyramidales et anti-parkinsoniennes

In: BELPOMME D. et Coll. :

Les maladies thérapeutiques.

Rapports présentés au 38ème Congrès Français de Médecine

Paris, Masson, pp. 21-39

BOUDOURESQUES J., DUFOUR M., VIGOUROUX R., GOSE A., GUASTALLA C.

Marseille

Manifestations psychiatriques et L. Dopa dans les syndromes parkinsoniens

Cong. Psychiatrique neuro- Langue Française. LXIX Sess. Caen 1971, CR Paris, Masson, 1972, 699-706

BROUSSOLLES P.

Incidents et complications dus aux neuroleptiques

(Actualités de Ther. Psych. 1963, Masson Edit.

Paris pp. 203-231

DELAY J., DENIKERR P.
Méthodes chimiothérapiques en psychhiatrie
Masson

GODLEWSKI S.
Traitement des syndromes extrapyramidaux par la L-Dopa
Immex 12 , 1591-1620 (Déc. 1972)

GREENBLATT D.J.
Extrapyramidal effects
In : SHADER R.I. et Coll. :
"Psychotropic dry side effets. Baltimore, Williams and Willang 1970 Ch. 11, pp. 92-105 (56 réf.)

LAMBERT P.A., MIDENET J.
Les neuroleptiques à action prolongée
Thérapie 28 - (3) 561-586 - Mai-Juin 1973

LEMPERIERE T., SCHULER E., GUTMANN A.
INSERM : "Problèmes posés par les dyskinésies tardives des neuroleptiques"
Encéphale Fr. (1973), 62, n° 3, 201-222

B - Travaux nous ayant semblé particulièrement intéressants

ALARCON R. (de), CARNEY M.W.P.
Severe depressive modd changes following slow release intra-muscular Fluphenazine injection
British Medical Journal, pp. 564-567,
septembre 1969

ALVORD E.C. Jr
The Pathology of Parkinsonism : etiologic, pathogenic and pronostic implications
Tran. Amer. Neurol. Ass. 90, 167-70, 1965

AYD F.J.

A survey of Drug induced extra-pyramidal reactions
J.A.M.A., 175, 1054-1060, 25 mars 1961

BAILLY-SALIN, J.S., BOULANGER M., DJEGHRI R., GIRARD et NIQUE M.

Note sur le syndrome neuroleptique et l'utilisation d'un correcteur, le chlorhydrate d'orphénadrine ou Dispal
Extrait des Annales Méd. Psychol. T.1 (2), fév. 1961

BALLIVET J.

Associations médicamenteuses avec la L-Dopa - Place de l'Amantadine
Vie Méd. 53, 4, n° hors série, 90 (1972)

BIEDER J.

Implications des médicaments retard
Ann. Médico-psychol. Fr. (1970), 2 n° 3, 424-7, bibli. (5 réf.)

BOISSIER J.R., TILLEMEN J.P.

Comment prolonger les effets d'un médicament ?
Thérapie, 1973, 28 - 427-432

BORDELEAU J.M. et Coll.

Médication antiparkinsonienne et bilan extra-pyramidal étude du trihexyphénidyl
Canad. Psychiatr? Ass. J., 12, 585-595, 1967

BORENSTEIN R. et Coll.

Note à propos des syndromes de type extra-pyramidal secondaires aux thérapeutiques psychotropes et à leurs corrections
Ann. Méd. Psychol. - 1 - 1962 - pp. 947-949

BORENSTEIN P., DABDAH M., et ELES G.
A propos d'une éventuelle spécificité du terrain dans l'apparition des syndromes extra-pyramidaux induits par les neuroleptiques
Société Médic-Psychologique 16 juillet 1962
In Ann. Méd. Psychol. 1962 - 2- (3) - 396-399
Octobre

BORNSTEIN S., CZERMAK M., POSTEL J.
Incidences relationnalles et résultats du traitement par l'oenanthate de fluphenozin en pratique hospitalière et en post-cure.
Psychologie Médicale 1970 - 1,1 -

BOUCEBCI M.
Syndrome extra-pyramidal irréversible tardif après neurocleptiques
Acta Psych. Belg. (1972), 72, p. 233/40

BROUSSOLLE P., ROSIER P.
Evolution des symptomes neurologiques dus aux neuroleptiques (Bilan de 344 cures).
Ann. Méd. Psychol., 117, (1), 140-151, 1959

BRUNO A. et Coll.
Effects of L-Dopa on pharmacological parkinsonism
Acta Psychiat. Scand. 42, 264-271, 1966

CAFFEY Jr. E.M.,
An Evaluation of the treatment of drug induced extra-pyramidal symptoms
5ème Congrès Mondial de Psychiatrie - Médica -
28 Novembre - 4 décembre 1971, p. 227-228

CIUCA

La valeur comparée de la L-Dopa, de l'Amantadine, des anticholinergiques et de leurs associations dans les syndromes parkinsoniens
Addendum à la 29ème réunion neurologique internationale
Paris - 30 mai - 3 juin 1972 -
In Revue Neurol. 127 - 2, 305-308 (Août 1973)

CONTE Cl.

Psychoses délirantes et neuroleptiques - Remarques sur le processus thérapeutique
Encéphale - 1963 - 52 (1) - 46-91 - Janv. Fév.

CRANE G.J.

Persistance of neurological symptoms due to neuroleptic drugs
Am. J. Psychiat. (1921), 27, p. 1407/10

CRANE G.E.

Pseudo-parkinsonism and tardive dyskinesia
Arch. Neurol. Nov. 1972, 27, 426-430

DEGWITZ R.,

L-Dopa Behandlung des Parkinsone syndrome und wirkungsweise der Neuroleptiker
Med. Klin. 64,33, 1451-56 (1969)

DELAY J., DENIKER P., PERIER M., et DALLE B.

Intérêt composés d'activité prolongée pour la conduite des cures neuroleptiques (A propos de l'oenantate de fluphenazine
La Presse Médicale , 75, n° 24 - pp 1248-1256, mai 1967

DENICKER P., OUGHOURLIAN J.M.
Les états d'akinésie d'origine médicamenteuse chez l'homme
Rev. Pathol. Cong. Méd. Exper. 1972 - 9 (5) 239-243
Sept. Oct.

DENICKER P. et Coll.
Les syndromes neurologiques durables dus aux médicaments neuroleptiques et leur traitement
Ann. Méd. Int., 123 (8-9), 787-789, Août-Sept. 1972
Effets secondaires des neuroleptiques (Colloque de Versailles - 5 et 6 juin 1969
Théraplix Editeur

ELIE M.
Effets de l'éthopropazine et du trihexyphenidyle sur quelques paramètres du syndrome neuroleptique
L'Encéphale V 61 - 1972, n° 1, Doin Edit. Paris
pp. 32/52

EY M., LEBORGNE R. et MATTOS E.
L'Oenanthrate de fluphenazine - Son incidence sur la resocialisation d'une population de psychotiques
68ème session du Congrès de Psyhiatrie et de Neurologie de Langue Française

FANN W.E., DAVIS J.M. et coll.
The prevalence of tardive dyskinesia in a mental hospital patients
Dis. Nervous Syst. (1972) 14, p. 17/21

FILOTTO J., BORDELEAU M. et coll.
Corrélations entre les propriété antipsychotiques et les propriétés extra-pyramidales des neuroleptiques
Union Méd. Canada (1969), 98, pp. 562/66

GAUTHIER R., MASSAC G. et coll.
Etude de l'antagonisme lévone-promazine - thiopropérazine sur le système extra-pyramidal
Int. J. Clin. Pharmacol. (1971), 4 p. 223/27

GAYRAL L., ESCANDE M., et FOURNIE M. (Mme)
Nouvelle méthode de chimiothérapie et psychiatrie les neuroleptiques à effet prolongé
l'Inf. Médicale Vol. XXIII, n° 14 - 1er juin 1971

GINESTET D., PERRON-MAGNAN P., DEGOS C., DORDAIN G., FERMAGNAN J., ROUQUES C. et SIMON P.
Quelques problèmes pratiques et théoriques soulevés par la méthodologie des essais cliniques des neuroleptiques à longue durée d'action chez l'homme
Thérapie - 1973 - 28 (3) 501/510 - Mai Juin

GINESTET P., PERON-MAGNAN P.
Les neuroleptiques à durée d'action prolongée
Rév. Praticien 1972, T. 22, n° 12 (21 avril 1972)
pp. 1941-1953

HATTAB J.,
Contribution à l'étude des dyskinésies tardives -
Thèse Médecine Paris 1969

HIPPIUS H.
Zur Wislaung von Dioxyphenylalamin (L-Dopa) aux extrapyramidal matorische hyperkinesen nach langfüstagen neuroleptischer
Thérapie 65° Symposium der Deutschen Arbeito-Arzner, Forsch, 20,7, 601-7 (1970)

HORNYKIEWICZ O.
Extra-pyramidal effects of neuro-psycha) tropic drugs
Neurotoxicity of Drugs, Congr. de Prague, Juin-Juillet 1966, 8, p 122 (Al 91 9)

HUNTER KR et coll

Amantadine in Parkinsonism

Lancet 1, 1127 - 9, 305-70

IMLAH N.W. et MURPHY K.P.

L'emploi clinique des psychotropes à action prolongée -

Thérapie 1973 - 28 (3) 595 - 602 Mai-Juin

JULOU L.

On the interaction between neuroleptics and anti-parkinson-drugs

Mod. Prob. pharmacopsychiatry, 5, 50, 54, 1970

KAZAMATSURI M.,CHING-PIAO CHIEN, COLE J.

Long term treatment of tardive dyskinesia with haloperidol and tetrabenazine

Amer. J. Psychiatry - 1973 - (4) - 479-483 - Avril

KLAMAN H.L. Jr

The pharmacology of tardives dyskinesia

Amer J. Psychiatry - 1973 - 130 -1-

82/86, Janvier

KLETT C.J., CAFFEY E.

Evaluating the long term need for antiparkinson drugs by chronic schizophrenics

Arch. Gen. Psychiatry 1972 - 26 - 374-379

KLINE N.S., SIMPSON G.M.

A long acting phenothiazine in office pratice

Am. J. Psychiat. 120, pp. 1012-1014, April 1964

LAMBERT P.A.

Les neuroleptiques à action prolongée

Psychopharmacologie - Librairies techniques Paris 1971

LAMBERT M.P. , GUYOTAT J.
Les neuroleptiques à action prolongée
Encyclopédie Médico-Chirur. 1972 n° 3

LAMBERT P.A.
Le syndrome extra-pyramidal induit par les neuroleptiques
L'Encéphale (1973), 62, n° 4 p. 78-105

LAPLANE D. et BORDAIN G.
Les syndromes extra-pyramidaux thérapeutiques.
Rev. Prat. 1970 - 20 p. 5223-31

MEIER M.S. et coll.
Measurement of behaviour change in patients on L-Dopa
Lancet 1,35 - 2-3, 14, 2, 1970

NEU L., DIMASCIO A. et DEMIRGIAN E.
Antiparkisonism medication in the treatment of extra-pyramidal side effects. Single or multiple dayly
Current Therap. Res. 1972 - 14 (5) 246-251 - Mai

OSTAPTZEF et OSTAPFZEFF-LAVOINE (Mme) et coll.
La relation soigné-soignant sous neuroleptique - retard
Ann. Médico-psychol. 127ème Ann. T. 2, n° 4, 1969

OTT B., JURAN M.
Arterials Rauschmittel ?
Nervenarzt, Dtsh (1972), 43 n° 4, 216-217

PASCALIS A., DELISLE J.P., CHAUVOT B., MAES L.
Une nouvelle vague toxicomaniaque : la toxicomanie au trihexyphénidyle ou
In Cong. Psychiat. Neuro. Langue Française
LXIXème Sess. Caen 1971, CR Paris, Masson, 1972, 403-410

PELICIER Y.

Conduites des chimiothérapies psychotropes
EMC 37860 A 30 10-70

PLATT P.

The long acting phenothiazins - A nurse's view
Brit. J. Soc. Psych. 1968, 2, n°, 187-191

POIRIER L., SOURKES J.L.

Experimentally induced parkinsonism
Res. Publ. Assoc. Res Nerv. Ment. Dis
1970 - 50 - 416-433

REGO A.

Effets de la L-Dopa et de l'inhibiteur RO1756 sur le Parkinson Médicamenteux - Monoamines - Noyaux gris centraux et syndrome de Parkinson
4ème symposium de Bel Air - Genève 14-17 sept. 1970
p. 529-38

REVOL L.

Nouvelle étape dans le progrès de la chimiothérapie psychiatrique. Les neuroleptiques injectables à action prolongée
Lyon Pharmaceutique 1973-24 - (5) 725-729, 1er octobre

RICHOU M.H.

Intérêt d'un nouveau neuroleptique retard dans le cadre d'une psychiatrie de secteur -
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue française - 70ème sess. Tunis Août-Sept. 1972

ROPERT R.

Evolution de la thérapeutique par les neuroleptiques retard
XI° Cong. International de Thérapeutique Barcelone

28 Sept. 1er Octo. 1971

ROPERT R., LEVY L., SIGNARBIEUX S., COUDIERE G., SAMPIERE F.
A propos de la thérapeutique retard par l'oenanthrate de fluphénazine, Implications cliniques et psychologiques du traitement
57ème Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue française - Bruxelles 8/13 sept. 1969

ROPERT R., ROPERT M. (Mme) et SALLE G.
Résultats d'une enquête sur l'utilisation des neuroleptiques retard en France, en milieu extra- et intra-hospitaliers
LXXème Sess. Tunis, 28 août-2 septembre 1972

ROPERT R., LEVY L., ROPERT M. (Mme)
Problèmes posés par les essais d'emploi des neuroleptiques à action prolongée dans les syndromes psychiatriques
Ann. Méd . Psychol. 131ème année T 2, n° 2, Fév. 73
pp. 259, 267

ROSATI D.
The dosage, no the drug
Amer. J. Psychiatry (1962) 124 p. 711

ROSIER Y.A.
Permanence des syndromes extra-pyramidaux après arrêt du traitement neuroleptique inducteur
Act. Théra. Psych. 1967, p. 374-89 (A E 9204)

Masson - Editeur

SAINT-JEAN et Coll.

Uses and abuses of antiparkinsonian medication
The Amer J. Psych. 120 - 1964, pp. 801-803

SCHWAB R.J.

Quantadine in parkinson's disease , review of more than 2 years experience
J.A.M.A. 222, 7, 792-5 (13 nov. 1972)

SIGWALD J.

Le traitement de la maladie de Parkinson et des syndromes extra-pyramidaux par les médicaments classiques (que peut-on en attendre à l'ère de la levodopa et que doit-on conserver ?)
Thérapeutique 48, 561-568 Nov. 1972

SIGWALD et Coll.

Les accidents neurologiques des médications neuroleptiques
Rév. Neurol. V 100 - 1959, pp. 553-595

SINGH M.M. et Coll.

Reversal of some therapeutic effects of an antipsychiatric agent by an antiparkinsonism drug
J. Perv. Ment. Dis. 157 - 50-58 Juil. 1973

SUTTER J.M. et Coll.

Syndrome mesodiencéphalique et teaitement neuroleptique prolongé
Bull. Soc. Psychiat. Marseille et S.E. Médit. 1966 : 5, 1 10 , 57-63

TETREAULT L., FILOTTO J. et Coll.

Neuroleptiques et effets extra-pyramidaux : corrélations entre les propriétés anti-psychotiques et extra-pyramidales.

Canad. Psych. Ass. J. (1968), 13 pp. 507-12

VELLA G., CIANI N. et Coll.
Les syndromes extra-pyramidaux dus aux neuroleptiques
Rév. di Neurologia (1965) 35 p. 3/154 n° 6 bis

VILLENEUVE A. et SIMON D.
Les neuroleptiques à action prolongée
Journ. de Thérapeutique 1971, 2, 1 pp. 3-16

WURTMAN
Catecholamines and Neurologic diseases
New England J. Med. 282 - 45-6, 1-1-70

YARYUKA TOBIAS J.A., WOLPER T.A.
Action of L-Dopa in drugs induced extra-pyramidalism diseases of the nervous system 37, 60-63 Janv. 1970

-:-

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-